

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – ABATACEPT

Medicamento	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
ORENCIA 1 frasco para inject. contendo 250 mg de pó para concentrado para sol. para perf. a 25 mg/ml - 5039359	*	*	Bristol Myers Squibb Pharma, EEIG.

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

Data de autorização de utilização – 13-07-2009

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Orencia, em associação com o metotrexato, é indicado no tratamento da artrite reumatóide activa moderada a grave em doentes adultos que tenham tido uma resposta insuficiente ou intolerância a outros fármacos anti-reumáticos modificadores da doença, incluindo pelo menos um inibidor do factor de necrose tumoral (FNT). O abatacept demonstrou reduzir a progressão das lesões articulares e melhorar a função física durante o tratamento em associação com metotrexato.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação: todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida: todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O abatacept demonstrou valor terapêutico acrescido (VTA) face às alternativas existentes à data, traduzindo-se na diminuição da progressão da doença, com aumento da qualidade de vida e da capacidade funcional.

O abatacept demonstrou custo-efectividade face aos tratamentos até agora utilizados.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA ¹

O abatacept é uma proteína de fusão que consiste no domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano (CTLA-4), ligado a uma porção Fc modificada da imunoglobulina humana G1 (IgG1).

O abatacept modula selectivamente um sinal fundamental de co-estimulação, necessário para a activação completa dos linfócitos T que expressam o CD28. A activação completa dos linfócitos T requer dois sinais fornecidos pelas células que apresentam antígeno: reconhecimento de um antígeno específico por um receptor da célula T (sinal 1) e um segundo, o sinal de co-estimulação. Uma das vias principais de co-estimulação envolve a ligação das moléculas CD80 e CD86 na superfície das células que apresentam antígeno ao receptor CD28 nos linfócitos T (sinal 2). O abatacept inibe selectivamente esta via de co-estimulação ao ligar-se

especificamente à CD80 e à CD86. Os estudos indicam que as respostas dos linfócitos T *naive* são mais afectadas pelo abatacept do que as respostas dos linfócitos T memória.

Os estudos *in vitro* e em modelos animais demonstram que o abatacept modula as respostas dos anticorpos e a inflamação. *In vitro*, o abatacept atenua a activação dos linfócitos T humanos, tal como medido pela diminuição da proliferação e da produção de citocinas. O abatacept diminui a produção do factor de necrose tumoral (TNF α), interferão- γ e interleucina-2.

Com o abatacept foram observadas reduções dependentes da dose em níveis séricos do receptor solúvel da interleucina-2, um marcador da activação dos linfócitos T, da interleucina-6 sérica, um produto dos macrófagos sinoviais activados e das células sinoviais tipo fibroblasto na artrite reumatóide, do factor reumatóide, um auto-anticorpo produzido pelas células plasmáticas, e da proteína C-reativa, um reagente da fase aguda da inflamação. Adicionalmente, os níveis séricos da metaloproteinase-3 da matriz, que causa a destruição da cartilagem e a remodelação do tecido, tiveram uma diminuição. Também foram observadas reduções do TNF α sérico.

Após perfusões intravenosas múltiplas (dias 1, 15, 30 e depois cada 4 semanas), a farmacocinética do abatacept nos doentes com artrite reumatóide mostrou aumentos da C_{max} e AUC proporcionais à dose, no intervalo posológico de 2 mg/kg a 10 mg/kg. Com 10 mg/kg, a média da semi-vida terminal foi de 13,1 dias, variando entre 8 e 25 dias. O volume de

distribuição (V_{ss}) foi de 0,07 l/kg e variou entre 0,02 e 0,13 l/kg. A depuração sistémica foi de aproximadamente 0,22 ml/h/kg. As concentrações médias no estado estacionário foram de, aproximadamente, 25 μ g/ml, e as concentrações C_{max} médias de 290 μ g/ml. Em doentes com artrite reumatóide não ocorreu acumulação sistémica do abatacept com o tratamento continuado com 10 mg/kg a intervalos mensais.

As análises farmacocinéticas populacionais revelaram que existia uma tendência para uma maior depuração do abatacept com o aumento do peso corporal. A idade e o sexo (quando corrigidos para o peso corporal) não afectaram a depuração. O metotrexato, os AINEs, os corticosteróides e os agentes bloqueadores do TNF α não mostraram influenciar a depuração do abatacept.

A farmacocinética do abatacept não foi estudada em crianças e adolescentes. Não foram realizados estudos para examinar os efeitos do compromisso renal ou hepático na farmacocinética do abatacept.

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO

1,2, 3

O abatacept destina-se a doentes adultos que tenham tido resposta insuficiente ou intolerância a outros fármacos anti-reumáticos modificadores da doença, incluindo pelo menos um inibidor do TNF α , não havendo, nestas circunstâncias, outro tratamento.

Considerando os resultados obtidos, o abatacept tem uma relação benefício / risco

favorável na sua indicação clínica, concluindo-se, assim, pelo seu VTA, verificado na diminuição da progressão da doença, com aumento da qualidade de vida e da capacidade funcional.

Existem vários ensaios clínicos (por ex., ATTEST, ASSURE; ATTAIn, extensão do ATTAIn) mas o principal ensaio clínico que suporta a indicação clínica é o ATTAIn. Neste ensaio, os doentes não tinham a sua doença resolvida com o medicamento biológico (apenas 8 e 10 doentes tinham sido tratados com adalimumab e anakinra, respectivamente, não havendo doentes tratados com rituximab). Ou seja, a indicação clínica será para os doentes que não responderam completamente ao etanercept e ao infliximab e não para todos os doentes que não responderam aos medicamentos biológicos. Há, assim, uma imprecisão do RCM que leva a que não saibamos o que acontece a estes doentes, podendo haver um uso (e custo) indevido na utilização do fármaco.

Dos 738 doentes recrutados para o estudo, apenas 393 foram randomizados, tendo 322 doentes completado o estudo (82%, o que é bastante aceitável).

O medicamento destina-se a perfusão de 30 minutos, podendo ocorrer problemas durante a perfusão em 5% dos doentes versus 3% com o placebo.

Considerou-se que o doente não responderia ao medicamento biológico se tivesse sido tratado sem sucesso durante, pelo menos, 3 meses. Provavelmente não será tempo suficiente para concluir sempre por falta de resposta ao tratamento. Este facto é demonstrado pela

própria extensão do estudo ATTAIn, em que a resposta aumenta até aos dois anos, e pelo benefício verificado no grupo placebo (19,5% para o ACR20 aos 6 meses). Ou seja, estar-se-á a usar um medicamento em situações que poderiam ser tratadas com o primeiro medicamento biológico. Acresce que o *endpoint* clínico que melhor distingue o medicamento activo do placebo, ou de outro, é o ACR50 e o ACR70.

Para avaliar a relação benefício / risco foi analisada também a segurança. As reacções adversas graves não foram frequentes mas levantam algumas preocupações. O linfoma e o cancro do pulmão foram mais frequentes (o aumento da incidência do linfoma é transversal aos estudos, incluindo os pré-clínicos). Também houve aumento frequente (entre 1 e 10%) da tensão arterial, alterações hepáticas e aumento das doenças respiratórias. No total, as reacções adversas surgiram em 79,5% dos doentes com abatacept e em 71,4% dos doentes com metotrexato.

Ainda no que respeita ao estudo ATTAIn, e que tem influência na determinação das utilidades, há uma discrepância entre a melhoria obtida pelo ACR e a escala de qualidade de vida HAQ – melhoria em 47,3% dos doentes com abatacept e em 23,3% dos doentes com placebo (haverá alguma correlação com os valores da ACR20, mas não com os valores encontrados para o ACR50 e ACR70). Houve melhoria significativa nos oito domínios da SF-36. Curiosamente, aos dois anos a qualidade de vida foi pior, apesar de melhor resposta biológica (ACR20) ao tratamento (HAQ-DI de 54,4% aos 6 meses

para 47,9% aos dois anos). Também houve mais reacções adversas, incluindo as graves, e mais interrupções da terapêutica.

O estudo ATTEST comparou o produto com o infliximab, não havendo uma diferença significativa no que respeita a eficácia, mas demonstrando-se melhor segurança.

O estudo ASSURE avaliou a utilização concomitante com outro biológico, o que não corresponde à indicação clínica do RCM.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

O resultado da avaliação económica indica que o tratamento com abatacept apresenta rácios custo-utilidade favoráveis, face aos tratamentos até agora utilizados. Os valores mantêm-se aceitáveis após a análise de sensibilidade efectuada. A avaliação conclui pelo custo-efectividade do abatacept.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das características do medicamento

² Scientific Discussion, da EMEA, e respectivas actualizações

³ The Cochrane Library, issue 4, 2008, e Medline