

Immunoglobulina de conill anti-limfòcits T humans

Profilaxis del rebuig agut en pacients amb transplantament renal i tractament del rebuig agut resistent a glucocorticoides.

Informe d'avaluació per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 11/10/2007 Codi 18/07

1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: Dr. XXX

Servei: Nefrologia Pediàtrica

Justificació de la sol·licitud: Tractament d'inducció en el transplantament renal pediàtric, tractament de rebuig corticorresistent i tractament dels pacients en el segon o tercer transplantament.

Data recepció de la sol·licitud: 01/10/07

Autors: Eva Hernández, Joan Carles Juárez, Lourdes Girona.

2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Immunoglobulina de conill anti-limfòcits T humans.

Nom comercial: AteGe-Fresenius.

Laboratori: Fresenius Biotech GmbH, Alemanya.

Grup terapèutic: Immunosupressors selectius.

Codi ATC: L04AA

Via d'administració: intravenosa

Dispensació: Ús hospitalari

Via de registre: AEMPS

Taula I

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi	Cost per unitat PVL amb IVA
Envàs 100mg/5ml	1 vial	819524	225,98 €
Envàs 100mg/5ml	10 vials	611509	2.259,81 €
Envàs 200mg/10ml	1 vial	819938	451,96 €
Envàs 200mg/10ml	10 vials	611517	4.519,62 €
Test subcutàni d'al·lèrgia	1 vial	-	gratuït

3.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

3.1 Mecanisme d'acció.

AteGe-Fresenius es un preparat amb un títol elevat d'immunoglobulines de conill anti-limfòcits T humans, amb activitat immunosupressora. Les immunoglobulines de conill anti-limfòcits T humans son aïllades a partir de suero de conill immunitzats amb limfoblasts T humans procedents de la línia Jurkat humana. Les immunoglobulines de conill anti-limfòcits T humans, com tots els anticossos policlonals anticèl·lula T, tenen un efecte directe sobre les cèl·lules T citotòxiques, i per tant, la seva administració dona lloc a una depleció de cèl·lules T. Es pensa que el mecanisme d'acció dels sueros anti-limfòcits T policlonals es deu a la citòlisis dels limfòcits activats, mediada per la fixació de complement, el bloqueig de la transmissió de la senyal i/o l'opsonització de les cèl·lules activades.

AteGe-Fresenius conté anticossos amb una especificitat definida contra certes molècules funcionals dels limfòcits T, que juguen un important paper en el mecanisme del rebuig: Anticossos anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD5, anti-CD11a, anti-CD38, anti-CD71 i HLA-

class I, i una petita activitat anti-CD8, conduint açò últim a una reducció duradera de la relació CD4/CD8.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data de aprovació

AEMPS:

- Profilaxis de rebuig agut en pacients amb transplantament renal.
- Tractament del rebuig agut resistent a glucocorticoides en pacients amb transplantament renal.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

AteGe-Fresenius és un concentrat hipotònic per a infusió. Diluir en 250-500 ml de SF i infundir per via IV, durant 4-12 hores, però mai en un temps inferior a 4 hores.

Velocitats d'infusió:

- de 20 a 60 ml/h en el cas de la dilució amb 250 ml.
- de 40 a 125 ml/h en el cas de la dilució amb 500 ml.

Posologia:

- Profilaxis post-transplantament renal: 2-3 mg/kg/dia. En funció de les condicions del pacient, la dosis i la medicació simultània, la duració de la teràpia està en el rang de 5 a 14 dies, començant el dia del transplantament.
- Tractament del rebuig agut resistent a esteroides en pacients amb transplantament renal: 3-5 mg/kg/dia. La duració de la teràpia variarà d'acord amb la condició de l'òrgan trasplantat i del pla terapèutic, durant un curs de tractament de 5 a 14 dies, començant el dia de la crisi del rebuig.

3.4 Farmacocinètica.

Biodisponibilitat del 100% ja que s'administra per via IV. Metabolisme proteic, com la resta de proteïnes corporals. No es coneix que existeixen metabòlits no fisiològics. La semivida és de 14 dies (en el cas d'una dosis de 4 mg/kg durant 7 dies).

No obstant, es difícil demostrar la rellevància d'estos descobriments per a la pràctica clínica, donat que AteGe-Fresenius conte IgG específica i inespecífica. La medicació de IgG de conill no pot distingir entre els dos tipus de IgG. Per tant, no es pot saber la quantitat de reserva immunosupressora que pot romandre en la circulació.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en el Hospital.

Taula II

Nom	Timoglobulina de conill (Thymoglobuline® 25 mg).
Presentació	Vials liofilitzats de 25 mg
Posologia	1,5 mg/kg/dia durant 7-14 dies
Característiques diferencials	Es una timoglobulina derivada de timocit humà, mentre que la AteGe-Fresenius deriva de la línia cel·lular Jurkat. La cèl·lula Jurkat està considerada com el model ideal de limfòcit T en estat d'activació temprana, mentre que el timòcit fetal es un precursor molt inicial. Aquesta diferència pareix ser que confereix a la AteGe-Fresenius una major especificitat linfo-depleto sobre els limfòcits T activats i una major preservació de l'immunitat cel·lular inespecífica.

4.- AVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Destaca un assaig clínic amb un total de 278 pacients avaluats que compara amb basiliximab (taula III) i un estudi retrospectiu, amb 194 pacients, que compara les dos timmoglobulines (taula IV).

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula III

Brennan DC et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. N Engl J Med, 2006;355:1967-77.

-Nº de pacients:278

-Disseny: assaig clínic internacional en fase III, prospectiu i randomitzat.

-Tractament: Basiliximab (137 pacients) versus immunoglobulina antitimocítica (141 pacients).

-Criteris d'inclusió: Pacients adults candidats a un transplantament renal.

-Criteris d'exclusió: Haver rebut tractament immunosupressor previ al transplantament, haver rebut medicació en investigació (en els 30 dies previs), tindre contraindicacions a l'administració de timmoglobulina de conill o basiliximab, sospita o confirmació d'infecció, antígen de superfície hepatitis B positiu (HBsAg +), anticossos anti hepatitis B (anti-HBcAg), hepatitis C (VHC), VIH ò càncer (excepte càncer de pell no-melanoma) en els 2 anys previs.

-Tipus d'anàlisi: intenció de tractar.

Resultats

Variable avaluada	Immunoglobulina antitimocítica (N=141)	Basiliximab (N=137)	P
Variable principal composta: Incidència de rebuig agut, retràs en la funció de l'injert, pèrdua de l'injert i mort.	50,4%	56,2%	0.34
Variable secundària: percentatge de pacients amb			
- rebuig agut (confirmat per biopsia, d'acord amb els criteris de Banff*).	15,6%	25,5%	0.02
- necessitat de tractament del rebuig agut amb anticossos	1,4%	8,0%	0.005
- retràs de la funcionalitat de l'injert.	40,4%	44,5%	0.54
- pèrdua de l'injert.	9,2%	10,2%	0.68
- mort.	4,3%	4,4%	0.90

* Criteris estandaritzats per a avaluar la histologia de l'al·loinjert renal.

Taula IV

Ducloux D et al. Long-term toxicity of antithymocyte globulin induction may vary with choice of agent: a single center retrospective study. Transplantation, 2004;77:1029-1033.			
-Nº de pacients: 194 -Disseny: estudi retrospectiu, en un sol centre per a comparar l'eficàcia clínica a llarg termini de l'AteGe-Fresenius i timmoglobulina en receptors de transplantament renal. -Tractament: AteGe-Fresenius (129 pacients) versus timmoglobulina (65 pacients). -Criteris d'inclusió: Pacients adults amb transplantament renal. -Criteris d'exclusió: Càncer cutani.			
Resultats			
Variable avaluada	AteGe-Fresenius (N= 129)	Timmoglobulina (N=65)	P
- retràs en la funcionalitat de l'injert.	21	26	0.24
- infecció per CMV.	23	37	0.02
- rebuig agut.	24	18,4	0.19
- pèrdua de l'injert.	12,4	7,6	0.16
- efectes adversos cardiovasculars.	6	7,7	0.34
- mort.	3,9	13,8	0.005
- malignitat.	3,9	12,3	0.01
- limfoma.	1,5	4,6	0.1

4.2.b Avaluació de la validesa i de l' utilitat pràctica dels resultats

En l'assaig de Brennan et al, la variable principal composta no va ser significativament diferent en els dos grups. L'incidència i severitat d'un rebuig agut – confirmat per biopsia - va ser menor en el grup que va rebre timmoglobulina. En canvi, no va reduir l'incidència de retràs de la funcionalitat de l'injert i l'incidència d'efectes adversos va ser semblant en els dos grups. Aquest estudi té unes limitacions, ja que no va ser un assaig cec, ja que l'identitat de l'agent inductor es podia esbrinar per la limfopènia que produeix la timmoglobulina de conill.

Hi ha un altre estudi (Ruggenti et al), on es compara l'eficàcia, tolerabilitat i costos de l'administració de dosis baixes de timmoglobulina més basiliximab versus dosis estàndard de timmoglobulina i s'observa que l'administració de dosis baixes de timmoglobulina més basiliximab és efectiva, segura i més cost-efectiva que l'administració de dosis estàndard de timmoglobulina.

En els estudis que comparen la timmoglobulina versus l'AteGe-Fresenius s'ha observat una major incidència d'infecció per citomegalovirus, malignitat i mort en els grups que van rebre la timmoglobulina degut a les diferents propietats immunològiques dels dos preparats.

5.- AVALUACIÓN DE LA SEURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Taula V. Resum dels efectes adversos (Brennan DC et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*, 2006;355:1967-77)

Table 4. Frequency of Adverse Events at 12 Months.*

Adverse Event	Antithymocyte Globulin (N=141)	Basiliximab (N=137)	P Value
	no. of patients (%)		
Total events	140 (99.3)	135 (98.5)	0.62
Serious events	103 (73.0)	99 (72.3)	0.89
Leukopenia	47 (33.3)	20 (14.6)	<0.001
Thrombocytopenia	15 (10.6)	8 (5.8)	0.19
All infections	121 (85.8)	103 (75.2)	0.03
Urinary tract	55 (39.0)	37 (27.0)	0.04
Probable bacterial or other	87 (61.7)	70 (51.1)	0.09
Confirmed bacterial	74 (52.5)	51 (37.2)	0.01
Cytomegalovirus	11 (7.8)	24 (17.5)	0.02
Viral other than cytomegalovirus	30 (21.3)	16 (11.7)	0.04
Fungal	20 (14.2)	20 (14.6)	1.00
Protozoal	0	1 (0.7)	0.49
Cancer	5 (3.5)	1 (0.7)	0.21
Post-transplantation lymphoproliferative disease	3 (2.1)	0	0.13
Renal-cell carcinoma in native kidney	1 (0.7)	1 (0.7)	1.00
Cutaneous squamous-cell carcinoma	1 (0.7)	0	1.00

* Leukopenia was defined as a white-cell count of less than 2500 per cubic millimeter. Thrombocytopenia was defined as a platelet count of less than 80,000 per cubic millimeter. Values for each type of infection do not sum to the total number of infections because some patients had more than one type of infection.

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

Precaucions d'ús: Previ a la seva administració es té que determinar si el pacient és al·lèrgic a les proteïnes de conill, mitjançant un qüestionari i/o realitzant proves d'al·lèrgia (assaig d'al·lèrgia). Hi ha que prestar especial atenció a aquells pacients que han rebut anteriorment immunoglobulines de conill. També hi ha que prestar atenció a controlar qualsevol símptoma de shock anafilàctic en el pacient. L'estret control del pacient deu continuar fins almenys, 30 minuts després d'acabada l'infusió. Un augment de la velocitat d'infusió pot provocar una reacció en el punt d'injecció (tromboflebitis). Per una altra banda, una velocitat d'infusió més

lenta redueix el risc de broncoespasme. L'equip de teràpia d'emergència del shock anafilàctic deu estar ràpidament disponible.

En tractaments llargs (> 3 setmanes) poden produir-se complicacions infeccioses greus o augmentar el risc de pseudolinfomes.

Al igual que altres productes derivats de la sang, no pot excloure's amb total seguretat l'aparició d'infermetats infeccioses degudes a la transmissió d'agents patògens.

Contraindicacions: al·lèrgia a les proteïnes de conill, trombopènia greu, leucopènia greu, infeccions bacterianes, virals o micòtiques i vacunació amb virus vius atenuats.

Interaccions: La combinació amb altres fàrmacs immunosupressors (corticoides, azatioprina, ciclosporina A) pot incrementar el risc d'infecció, trombopènia i anèmia.

6. AREA ECONÒMICA

FÀRMAC	Timmoglobulina Anti-thymocyte Globulin	Timmoglobulina ATG-Fresenius
Posologia	1.5mg/kg*/dia (7-14 dies)	3mg/kg*/dia (3 - 5 - 10 dies)
Preu (PVL+IVA)	104,49 € (vial de 25mg)	225,96 € (vial de 100mg)
Cost tractament (any)	1.358,37 – 2.716,74 €	677,88 – 1.129,8 – 2.033,64 €

* Suposant un pes de 30 Kg.

La substitució de Timmoglobulina Anti-thymocyte Globulin per la nova especialitat Timmoglobulina ATG-Fresenius, en la profilaxis de rebuig agut en pacients amb transplantament renal, i en el tractament del rebuig agut resistent a glucocorticoides en pacients amb transplantament renal, pot suposar un estalvi econòmic de 228,57 a 683,1 €, considerant el preu de venda al públic. Aquest valor pot variar segons les diferents ofertes econòmiques que es facin al Servei de Farmàcia

7.- AREA DE CONCLUSIONS.

7.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

- Hi han dos tipus de timmoglobulines: ATG derivada de timòcit humà (Thymoglobuline®) i la ATG derivada de la línia cel·lular Jurkat (AteGe-Fresenius). L' AteGe-Fresenius, pel seu origen podria tenir una major especificitat linfoidepletoxa sobre els limfòcits T activats i una major preservació de l'immunitat cel·lular inespecífica.
- Degut a les diferències immunològiques dels dos preparats, pareix ser que la timmoglobulina està associada a una major incidència d'infecció per citomegalovirus que l' AteGe-Fresenius .
- La presentació d' AteGe-Fresenius permet una preparació més ràpida ja que es presenta com a concentrat per a la seva dilució amb SF sense necessitat de reconstituir el liofilitzat, com es el cas de la Thymoglobuline®. Això simplifica la seva manipulació i permet una més ràpida preparació.

7.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

Considerem que es podria substituir la Thymoglobuline® per l' AteGe-Fresenius, ja que l'eficàcia en quan a la supervivència de l'injert dels dos preparats sembla la mateixa i podria estar associada a una menor incidència d'infecció per citomegalovirus. A més, la preparació de l' AteGe-Fresenius és més ràpida i senzilla.

8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Fitxa tècnica AteGe-Fresenius ®, 1999.
2. Prospecte Thymoglobulin ®, 2006.
3. Brennan DC et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*, 2006;355:1967-77.
4. Ruggenti et al. Basiliximab combined with low-dose rabbit anti-human thymocyte globulin: a possible further step toward effective and minimally toxic T cell-targeted therapy in kidney transplantation. *Clin J Am Nephrol*, 2006;1:546-554.
5. Martins et al. Immunosuppression with antithymocyte globulin in renal transplantation: better long-term graft survival. *Transplantation proceedings*, 2005; 37:2755-2758.
6. Ducloux D et al. Long-term toxicity of antithymocyte globulin induction may vary with choice of agent: a single center retrospective study. *Transplantation*, 2004;77:1029-1033.
7. De Santo et al. Midterm results of a prospective randomized comparison of two different rabbit-antithymocyte globulin induction therapies after heart transplantation. *Transplantation proceedings*, 2004;36:631-637.
8. Opelz et al. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation*, 2006;81:1227-1233.
9. Wang et al. One year results of preoperative single bolus ATG-Fresenius induction therapy in sensitized renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*, 2007;39:69-72.
10. Kyllönen LE et al. Single bolus antithymocyte globulin versus basiliximab induction in kidney transplantation with cyclosporine triple immunosuppression: efficacy and safety. *Transplantation*, 2007; 84:75-82.
11. De Santo et al. Role of immunosuppressive regimen on the incidence and characteristics of cytomegalovirus infection in heart transplantation: a single center experience with preemptive therapy. *Transplantation proceedings*, 2005;37:2684-2687.