



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IMUNOGLOBULINĂ ANTI-LIMFOCITE

INDICAȚIE: *Pentru utilizare la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste pentru tratamentul anemiei aplastice dobândite moderate sau severe de etiologie imunologică cunoscută sau suspectată, ca parte a tratamentului imunosupresor standard la pacienții care nu se califică pentru un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau pentru care nu este disponibil un donator de CSH compatibil*

Data depunerii dosarului

08.03.2023

Numărul dosarului

7541

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Imunoglobulina anti-limfocite

1.2. DC: Atgam 50 mg/ml conc. pt. sol. perf.

1.3. Cod ATC: L04AA03

1.4. Data eliberării APP: Ianuarie 2022

1.5.1. Deținătorul de APP: PFIZER EUROPE MA EEIG - BELGIA

1.5.2. Reprezentantul DAPP în România: PFIZER ROMÂNIA SRL

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	conc. pt. sol. perf.
Concentrația	50 mg/ml
Calea de administrare	inj .iv.
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 50 ml soluție imunoglobulina umană normală (IG 10%) + 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 2,5 ml soluție hialuronidaza umană recombinată (rHuPH20)

1.8 Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 21.12.2022 pentru Atgam:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	11487.98 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2297.59lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Atgam ⁽¹⁾:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Atgam este indicat pentru utilizare la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste pentru tratamentul anemiei aplastice dobândite moderate sau severe de etiologie imunologică cunoscută sau suspectată, ca parte a tratamentului imunosupresor standard la pacienții care nu se califică pentru un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau pentru care nu este disponibil un donator de CSH compatibil.	Pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste Recomandările privind dozele sunt în funcție de greutatea corporală (gc). Doza totală recomandată este de 160 mg/kg gc, administrată ca parte a tratamentului imunosupresor standard, după cum urmează: • 16 mg/kg gc și zi timp de 10 zile sau • 20 mg/kg gc și zi timp de 8 zile sau • 40 mg/kg gc și zi timp de 4 zile	4 – 10 zile

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică



Nu au fost efectuate studii clinice specifice pentru evaluarea efectului insuficienței renale sau hepatice asupra farmacocineticii Atgam.

Copii și adolescenți

Datele disponibile în prezent la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1. din RCP.

Pacienți vârstnici (≥65 de ani)

Experiența clinică la pacienții vârstnici nu a identificat diferențe între răspunsurile la pacienții vârstnici și cei mai tineri. Prin urmare, nu se recomandă nicio ajustare de doză pentru pacienții vârstnici.

2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață Pfizer Europe MA EEIG - Belgia, Pfizer Romania S.R.L, a solicitat evaluarea documentației depuse privind medicamentul cu DCI Imunoglobulina anti-limfocite (DC Atgam), conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 8 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Prin solicitarea depusă în cadrul documentației atașate cererii de evaluare pentru medicamentul ATGAM 50mg/ml (DCI IMUNOGLOBULINA ANTI-LIMFOCITE), deținătorul de autorizație de punere pe piață și-a exprimat intenția de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat (ori alt mecanism permis de lege) în indicația prezentată la punctul 1.9.

3. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND ANEMIA APLASTICĂ

Anemia aplastică (AA) este o afecțiune rară a celulelor stem hematopoietice care poate fi fatală dacă nu este tratată.²⁻⁶ Aceasta se caracterizează prin pancitopenie la nivelul sângelui periferic (nivel scăzut de globule albe, globule roșii și trombocite în sânge) și măduva osoasă hipocelulară, care rezultă din distrugerea celulelor stem hematopoietice din măduva osoasă.^{4-5,7} Pancitopenia și insuficiența măduvei osoase în AA apar ca urmare a proceselor inflamatorii, limfocitele T jucând un rol principal în fiziopatologia distrugerii măduvei osoase.^{5,7}

Factorii genetici și/sau anumiți factori de mediu au fost considerați drept cauze etiologice ale AA.⁸ Anomaliile citogenetice reprezintă până la 10% din toate cazurile de AA severă și sunt asociate cu defecte de renaturare a acidului dezoxiribonucleic (ADN) (ex., anemia Fanconi [FA=Fanconi anaemia]), fiziologia anormală a telomerilor (diskeratoză congenitală), anomalii ale biogenezei ribozomale (sindromul Shwachman-Diamond) și mutația liniei germinale la nivelul unor gene specifice (de exemplu, GATA2).^{4,6,7,9} AA dobândită este o boală multifactorială, majoritatea cazurilor fiind considerate a fi de cauză autoimună. Anemia aplastică este clasificată ca fiind idiopatică atunci când cauza AA dobândite este necunoscută.⁹

O măduvă osoasă hipocelulară, bogată în lipide și fenomenul de pancitopenie sunt elemente fundamentale pentru diagnosticul AA.⁴ Cu toate acestea, sunt necesare teste suplimentare pentru a oferi un diagnostic diferențial între diverse patologii, uneori suprapuse, inclusiv mielodisplazie, mielofibroză și leucemie acută hipocelulară.⁴

Alte teste care sunt necesare pentru diagnosticul diferențial cu insuficiență medulară constituțională includ testele de fragilitate cromozomială. Acestea sunt necesare pacienților cu AA care vor fi supuși HSCT (transplantul de celule stem hematopietice) pentru a preveni diagnosticarea greșită a FA (anemia Fanconi) și administrarea unei scheme de condiționare incorecte. Unii pacienți pot avea un istoric familial lipsit de antecedente sau pot fi asimptomatici și, prin urmare, prezintă doar modificări minore ale celulelor sanguine.¹⁰ Acești pacienți ar trebui să efectueze o analiză a mutației genei ARN telomerazei (TERC=componenta ARN telomeraza sau TERT=reverstranscriptaza telomerazei), deoarece aceasta va detecta acei indivizi cu forme ascunse de diskeratoză congenitală sau cei care nu vor răspunde la IST.

Gena HLA-DR2 a fost asociată cu susceptibilitatea la AA, iar tiparea HLA (antigen leucocitar uman), inclusiv DRB1*15, este recomandată în stabilirea diagnosticului atât pentru pacient, cât și pentru rudele pacientului. Dacă nu este găsit un donator din familie potrivit, clinicienii vor încerca să identifice un donator neînrudit pentru a permite HSCT (transplantul de celule stem hematopietice) dacă pacientul nu răspunde la IST (terapie imunosupresoare). Tiparea HLA (antigen leucocitar uman) poate fi, de asemenea, utilă pentru a prezice răspunsul la IST (terapie imunosupresoare).

Severitatea AA este definită de numărul de celule din sângele periferic și de prezența măduvei osoase hipocelulare (Tabelul 1).

Tabelul 1: Definiția severității AA la copii și adulți. AA - definiții și diagnostic^{4, 11}

Severă	Celularitatea măduvei osoase <25% sau Celularitatea măduvei osoase între 25% și 50%, cu <30% celule hematopietice reziduale. Oricare dintre cei doi factori de mai jos este necesar pentru stabilirea unui diagnostic: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Numărul de neutrofile <0,5 celule x 10⁹/l ▪ Trombocite <20 x 10⁹/l ▪ Numărul de reticulocite <60 x 10⁹/l
Foarte severă	Îndeplinește criteriile pentru forma severă și: ▪ Numărul de neutrofile <0,2 celule x 10 ⁹ /l
Non-severă	Nu îndeplinește criteriile pentru forma severă sau cea foarte severă, dar are o celularitate scăzută a măduvei osoase și citopenie la nivelul sângelui periferic

Definițiile severității bolii sunt preluate din ghidurile BCSH și EBMT, care sunt în concordanță cu definiția severității bolii din alte ghiduri publicate.

AA = anemie aplastică; BCSH = Comitetul Britanic pentru Standarde în Hematologie; EBMT = Societatea Europeană pentru Transplant de Sânge și Măduvă

Aproximativ 50% din cazurile de AA dobândite apar în primele trei decenii de viață. Se observă o distribuție bifazică pe vârstă, cu vârfuri de incidență pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 15–24 de ani și pentru pacienții cu vârsta > 60 de ani. Distribuția în rândul bărbaților și femeilor este aproximativ egală pentru toate categoriile de vârstă combinate.

Există date limitate despre prevalența AA. AA idiopatică reprezintă majoritatea cazurilor de AA și are o prevalență raportată de 0,4 la 100.000 de persoane în Europa, îndeplinind criteriile UE pentru o boală rară.^{2,3} AA are o incidență



scăzută.⁴ Într-un studiu retrospectiv național al pacienților diagnosticați cu AA (N=257) în Suedia din 2000 până în 2011, incidența globală estimată a AA a fost de 2,35 cazuri per milion de populație pe an (95% CI 2,06–2,64). O rată de incidență similară a fost raportată într-un studiu spaniol multicentric prospectiv realizat pe populație într-o perioadă de 24 de ani (din iulie 1980 până în decembrie 2003), folosind date de la 235 de pacienți cu AA. Incidența AA a fost de 2,34 cazuri per milion de populație (IC 95% 2,06–2,66). Câteva studii epidemiologice mai vechi au evaluat incidența AA în alte țări, cu rate similare observate (1,51 până la 2,3 cazuri per milion de populație în Europa).

AA non-severă nu este considerată a pune viața în pericol și, în unele cazuri, pacienții nu primesc niciun tratament. În schimb, formele severe și foarte severe de AA sunt considerate a fi o urgență hematologică care necesită începerea urgentă a tratamentului. Un interval scurt între stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului este asociat cu rezultate mai bune în comparație cu întârzierea începerii tratamentului.

Până în anii 1970/1980, pacienții cu AA severă sau foarte severă au decedat la 1-2 ani de la diagnosticare din cauza infecțiilor sau a complicațiilor hemoragice. Cu toate acestea, de la apariția IST (terapie imunosupresoare) și HSCT (transplantul de celule stem hematopoietice), perspectivele de supraviețuire ale pacienților cu AA s-au îmbunătățit considerabil.

Când au fost analizate cohortele AA care includ pacienți de toate vârstele, o serie de studii au raportat o supraviețuire mai bună la pacienții mai tineri în comparație cu grupurile de vârstă mai înaintată.

Constatățile frecvente la prezentarea AA sunt asociate cu severitatea pancitopeniei subiacente și includ simptome legate de anemie, trombocitopenie și neutropenie. Simptomele AA includ apariție ușoară a echimozelor; modificări de culoare ale pielii din cauza sângerării subcutanate; sângerări ale mucoaselor și gingiilor; sângerare digestivă, urinară și genitală; infecții bacteriene și fungice; și oboseală.

Un studiu european a detaliat simptomele prezentate de copiii cu AA atunci când au interacționat pentru prima dată cu medicii, care au condus la diagnosticare. Studiul realizat în regiunea nordică a evidențiat faptul că, la copiii cu vârsta <15 ani, cel mai frecvent simptom care a determinat ca pacientul sau îngrijitorul să solicite asistență medicală a fost diateza hemoragică (n=49/101; 48,5%). Alte simptome observate au fost oboseală (n=34; 33,7%) și infecție (n=18; 17,8%).¹²

Tratamentul AA este stratificat în funcție de severitatea bolii și vârsta pacientului.

Pentru pacienții cu boală non-severă, independentă de transfuzie, ținerea sub observație este adesea calea adecvată.⁴ Cu toate acestea, pentru pacienții cu boală non-severă dependentă de transfuzie sau AA severă, este necesar un tratament. Până în anii 1970-1980, AA severă a fost aproape întotdeauna fatală din cauza infecției sau hemoragiei rezultate din pancitopenie. Două opțiuni de tratament au îmbunătățit considerabil rezultatele pacientului: HSCT (transplantul de celule stem) și IST (terapie imunosupresoare).

HSCT (transplantul de celule stem hematopoietice) de la un HLA-MSD (donator compatibil fratern de antigen leucocitar uman) este tratamentul de elecție la pacienții cu vârsta <40 de ani, în absența unor comorbidități importante. Pentru cei la care transplantul nu este o opțiune, se recomandă IST cu eATG (imunoglobulină de cal anti-limfocite T umane) și CsA (ciclosporină A) ca primă linie.

În funcție de vârstă și comorbidități, terapia de linia a doua la pacienții care nu răspund la IST (terapie imunosupresoare) de prima linie include HSCT (transplant de celule stem hematopoietice) de la un HLA-MUD (donator compatibil neînrudit de antigen leucocitar uman) sau o a doua cură de IST (terapie imunosupresoare).

Agenții suplimentari care pot fi utilizați în terapia de linia a doua includ *eltrombopag*, care este autorizat pentru AA refractară, *alemtuzumab* și *romiplostim* (ambele utilizate în prezent off-label în unele țări).

Tratamentul pacienților cu AA este aplicat împreună cu tratamentul de susținere a funcției circulatorii și pentru a preveni infecțiile grave.⁵ Măsurile suplimentare includ: transfuzii de sânge sau masă trombocitară, antimicrobiene, chelarea fierului.

Tratamentele suplimentare de primă linie pentru AA au inclus HSCT (transplant de celule stem hematopoietice), monoterapie cu CsA (ciclosporină A), androgeni și eltrombopag (fie singur, fie în asociere cu ATG (globulină anti-timocit) și CsA (ciclosporină A)). Tabelul 2 rezumă schemele de tratament de primă și a doua linie la adulții cu AA.

Tabelul 2. Scheme de tratament pentru AA la adulți

Țara	Designul studiului	Populație	Tratament de primă linie	Tratament de a doua linie
Elveția 70	Studiu retrospectiv, unicentric, de cohortă 1973–2017	Pacienții cu AA care au primit IST (terapie imunosupresoare) sau HSCT (transplant de celule stem hematopoietice) N=302	<input type="checkbox"/> 75% IST (terapie imunosupresoare) <input type="checkbox"/> 25% HSCT (transplant de celule stem hematopoietice)	<input type="checkbox"/> 61% IST (terapie imunosupresoare) <input type="checkbox"/> 16% HSCT (transplant de celule stem hematopoietice) <input type="checkbox"/> Tratamentele suplimentare au inclus eltrombopag
Franța 12	Grafic retrospectiv pentru anii 2007-2016	Pacienții cu vârsta ≥60 de ani cu AA (N=88), inclusiv 36% cu AA severă și 21% cu AA foarte severă	<input type="checkbox"/> 50% ATG (globulină anti-timocit) + CsA (ciclosporină) o 73% eATG (imunoglobulină de cal anti-limfocite T umane) o 11% ATG (globulină anti-timocit) + CsA (ciclosporină) eltrombopag <input type="checkbox"/> 20% CsA (ciclosporină A) monoterapie <input type="checkbox"/> 9% androgeni <input type="checkbox"/> 3% eltrombopag <input type="checkbox"/> 18% altele	NR
SUA și Franța 22	Grafic retrospectiv multicentric pentru anii 2006-2016	Pacienți cu AA severă, cu vârsta ≥18 ani (N=40)	<input type="checkbox"/> 95% ATG (globulină anti-timocit) + CsA (ciclosporină A) o 58% eATG (imunoglobulină de cal anti-limfocite T umane) o 53% eATG (imunoglobulină de cal anti-limfocite T umane)	<input type="checkbox"/> 30% HSCT (transplant de celule stem hematopoietice) <input type="checkbox"/> 28% eltrombopag <input type="checkbox"/> 15% androgeni <input type="checkbox"/> 5% romiplostim <input type="checkbox"/> 5% corticosteroid în monoterapie <input type="checkbox"/> 2,5% ciclofosfamidă + tacrolimus + corticosteroid
Suedia 11	Grafic retrospectiv pentru anii 2000-2011	Pacienți cu AA (N=257), inclusiv AA severă (n=159) Vârsta mediană: 60 (interval: 2–92)	<input type="checkbox"/> 63% IST (terapie imunosupresoare) <input type="checkbox"/> 27% CsA (ciclosporină A) monoterapie sau fără terapie specifică <input type="checkbox"/> 10% HSCT (transplant de celule stem hematopoietice)	n=83 <input type="checkbox"/> 66% IST (terapie imunosupresoare) de a doua linie <input type="checkbox"/> 34% HSCT (transplant de celule stem hematopoietice)



Rezultatele pentru IST (terapie imunosupresoare)

AA = anemie aplastică; (e- sau r-)ATG = imunoglobulină (de cal sau iepure) anti-limfocite T umane; CsA = ciclosporină A; HSCT = transplant de celule stem hematopoietice; IST = terapie imunosupresoare; NR = neraportat

Transplantul de celulele stem hematopoietice

Un HSCT (transplant de celule stem hematopoietice) de la un HLA-MSD (donator compatibil fratern de antigen leucocitar uman) este prima alegere terapeutică recomandată de ghidurile EBMT pentru pacienții cu vârsta <40 de ani cu AA severă și fără comorbidități substanțiale.^{4,7} HSCT (transplant de celule stem hematopoietice) de la un HLA-MSD (donator compatibil fratern de antigen leucocitar uman) are o rată mare de succes, grefarea neutrofilelor fiind raportată la 91% până la 97% dintre pacienții cu AA. Rata estimată de OS (supraviețuire globală) la 10 ani pentru pacienții cu AA severă tratați cu HSCT (transplant de celule stem hematopoietice) de la un HLA-MSD (donator compatibil fratern de antigen leucocitar uman) de primă linie este de 74%.¹³

Transplantele de la un HLA-MSD (donator compatibil fratern de antigen leucocitar uman) sunt limitate ca disponibilitate; Autoritatea Națională pentru Sănătate din Franța (Haute Autorite de Sante [HAS]) a estimat că probabilitatea de a avea un HSCT-MSD (donator compatibil fratern de antigen leucocitar uman) este de numai 25%.¹⁵ Pentru pacienții fără MSD, HSCT (transplantul de celule stem hematopoietice) de la un HLA-MUD (donator compatibil neînrudit de antigen leucocitar uman) este recomandat ca tratament de primă linie, în special la pacienții cu vârsta <20 de ani, dacă un donator de antigen care este compatibil 10/10 sau 8/8 este disponibil în 2-3 luni de la diagnosticare.⁴ Doar administrarea unui tratament de susținere pentru o perioadă lungă de timp nu este suficientă în cazul pacienților cu AA severă; prin urmare, terapia alternativă trebuie inițiată dacă un HLA-MUD (donator compatibil neînrudit de antigen leucocitar uman) nu este găsit la scurt timp după diagnosticare.^{4,6}

Într-un studiu retrospectiv de registru efectuat între anii 2005 și 2009 privind pacienții cu AA severă în Europa, rata grefării neutrofilelor a fost aceeași pentru pacienții cărora li s-a administrat un HSCT (transplant de celule stem hematopoietice) de la un HLA-MSD (donator compatibil fratern de antigen leucocitar uman) (n=940) și cei care au primit un HSCT (transplant de celule stem hematopoietice) de la un HLA-MUD (donator compatibil neînrudit de antigen leucocitar uman) (n= 508; 91% pentru ambele grupuri).¹⁴ De asemenea, nu a existat nicio diferență semnificativă în OS (supraviețuirea globală) între pacienții care au primit un HSCT (transplant de celule stem hematopoietice) de la un HLA-MSD (donator compatibil fratern de antigen leucocitar uman) și cei tratați cu un HSCT (transplant de celule stem hematopoietice) de la un HLA-MUD (donator compatibil neînrudit de antigen leucocitar uman) (HR: 1,2; 95% CI 0,93–1,55; p=0,16).¹⁴ Cu toate acestea, complicațiile HSCT, inclusiv boala grefă-contra-gazdă (GvHD), au fost semnificativ mai mari la pacienții care au primit un HSCT de la un HLA-MUD (donator compatibil neînrudit de antigen leucocitar uman) comparativ cu cei care au primit un HSCT de la un HLA-MSD (donator compatibil fratern de antigen leucocitar uman):¹⁴

- GvHD (boala grefă-contra-gazdă) acută de gradul II-IV: 25% și respectiv, 13%; p<0,0001
- GvHD (boala grefă-contra-gazdă) cronică: 26% și respectiv, 14%; p<0,0001

Riscul de complicații grave, inclusiv rejetul de grefă și GvHD (boala grefă-contra-gazdă) estemai mare la pacienții în vârstă sau la cei cu un indice de comorbiditate ridicat.⁴ În plus, severitatea GvHD (bolii grefă-contra-gazdă) acută și cronică este influențată și de sursa de celule stem, fiind recomandată măduva osoasă, în locul sângelui periferic.¹⁵ Profilaxia în cazul GvHD (bolii grefă-contra-gazdă) și transplantul de succes necesită utilizarea IST și iradierea totală a corpului.⁶ Pacienții care dezvoltă GvHD (boala grefă-contra-gazdă) acută pot fi tratați cu steroizi topici sau steroizi sistemici, în funcție de severitatea bolii, care sunt asociate cu un risc crescut de infecții.¹⁶ Eșecul tratamentului de primă linie pentru GvHD (boala grefă-contra-gazdă) acută este asociat cu un prognostic rezervat din cauza opțiunilor de tratament limitate.¹⁶ Pacienții care dezvoltă GvHD (boala grefă-contra-gazdă) cronică pot avea disfuncții ale mai multor organe, tratamentul cu steroizi pe termen lung ducând la toxicitate substanțială.

HSCT (transplant de celule stem hematopietice) haploidentice cu ciclofosamidă post-transplant a fost, de asemenea, investigat ca terapie de salvare la pacienții cu AA severă; cu toate acestea, riscul de respingere a grefei, infecție și GvHD (boala grefă-contra-gazdă) sunt mai mari decât pentru HLA-MSD (donator compatibil fratern de antigen leucocitar uman) sau HSCT (transplant de celule stem hematopietice) de la un HLA-MUD (donator compatibil neînrudit de antigen leucocitar uman).^{4,6} Analiza sistematică a literaturii (2010-2019) și o meta-analiză au identificat 15 studii care au descris rezultatele pacienților pentru HSCT (transplantul de celule stem hematopietice) haploidentic.⁷⁶ Grefarea reușită a fost realizată în cazul a 97,3% dintre pacienți (95% CI 95,9–98,7), dar cu incidența GvHD (boala grefă-contra-gazdă) acută de 26,6% (95% CI 23,0–30,1) și a GvHD (boala grefă-contra-gazdă) cronică de 25,0% (95% CI 18,9–31,1).¹⁷ Rata anuală de mortalitate legată de transplant a fost de 6,7% (95% CI 4,0–9,4).⁷⁶ Complicațiile în urma HCST (transplant de celule stem hematopietice) haploidentice au inclus infecții, tulburări limfoproliferative, cistita hemoragică.¹⁷

Terapie imunosupresoare

Terapia IST (terapie imunosupresoare) de primă linie este tratamentul de elecție la pacienții cu AA care au:^{4,18}

- Vârsta > 40 de ani
- Pacienții cu vârsta <40 de ani fără un HLA-MSD (donator compatibil fratern de antigen leucocitar uman)
- Au un indice de comorbiditate crescut

Cele mai frecvent utilizate terapii imunosupresoare (IST) pentru tratamentul AA sunt terapiile cu imunoglobuline.^{4,18} Acestea sunt anticorpi policlonali derivați din serurile animalelor imunizate împotriva limfocitelor umane (globuline limfocite anti-umane [ALG]) sau în mod specific împotriva limfocitelor umane prezente în timus (imunoglobuline anti-limfocite T umane [ATG]). Terapiile imunosupresoare (IST) utilizate în tratamentul pacienților cu AA includ:

- Imunoglobulina de cal anti-limfocite T umane (eATG):
- Imunoglobulina de iepure anti-limfocite T umane (rATG):

Alți agenți care pot fi utilizați în asociere cu IST (terapie imunosupresoare) includ eltrombopag.



Răspunsul hematologic la IST (terapie imunosupresoare) apare la până la 68% dintre pacienții cu AA. Recidivele apar la aproximativ o treime dintre respondenți și se observă evoluția clonală către sindroame mielodisplazice (SMD) sau leucemie în 10% până la 15% din cazuri.⁶⁹ Ratele globale de supraviețuire la 5 ani pentru pacienții tratați cu IST (terapie imunosupresoare) variază între 73,6% și 94,2%.¹⁶⁻¹⁸ Pacienții care nu răspund la IST (terapie imunosupresoare) sunt considerați a avea boală refractară, în timp ce cei care răspund inițial, dar ulterior se deteriorează starea, sunt clasificați ca având boală recidivată.¹⁹

Imunoglobulina de cal anti-limfocite T umane (eATG) și ciclosporina A

ATG de cal (eATG) împreună cu CsA (ciclosporina A) este IST (terapie imunosupresoare) de alegere pentru tratamentul de primă linie al AA.⁴ După retragerea unui alt produs eATG (imunoglobulină de cal anti-limfocite T umane) (Lymphoglobuline®, Merieux, Franța) în 2007, ATGAM®/eATG este singurul produs eATG (imunoglobulină de cal anti-limfocite T umane) fabricat în prezent în majoritatea țărilor.

Imunoglobulina de iepure anti-limfocite T umane (rATG) și ciclosporina A

rATG (imunoglobulină de iepure anti-limfocite T umane) este un anticorp policlonal împotriva timocitelor umane care este utilizat împreună cu CsA (ciclosporină) ca IST (terapie imunosupresoare) la pacienții cu AA.^{4,24} rATG (imunoglobulină de iepure anti-limfocite T umane) se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă (IV). Rata de răspuns hematologic la pacienții cu AA tratați cu rATG (imunoglobulină de iepure anti-limfocite T umane) este între 32,5% și 55,0% la 6 luni, în timp ce OS la 5 ani este între 73,6% și 94,2%.

Într-o analiză multivariată a factorilor de risc pentru mortalitate la pacienții tratați cu rATG (imunoglobulină de iepure anti-limfocite T umane), vârsta > 35 de ani și numărul inițial absolut de neutrofile $\leq 0,1 \times 10^9/l$ au fost predictive pentru mortalitatea precoce la pacienții cu AA severă.

Evenimentele adverse (AE) raportate la pacienții tratați cu rATG (imunoglobulină de iepure anti-limfocite T umane) includ: Infecții, boala serului, hemoragie, anafilaxie.

Opțiuni terapeutice suplimentare - eltrombopag

Eltrombopag este un agonist al receptorilor de trombopoietină și este autorizat în UE și SUA:

- UE: Pentru tratamentul pacienților adulți cu AA severă dobândită care au fost fie refractari la IST (terapie imunosupresoare) anterioară, fie tratați puternic în prealabil și nu sunt adecvați pentru HSCT (transplant de celule stem hematopoietice).

- SUA: În asociere cu IST (terapie imunosupresoare) standard pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți și copii de 2 ani și peste cu AA severă; și pentru tratamentul pacienților cu AA severă care au avut un răspuns insuficient la IST (terapie imunosupresoare).

Utilizarea eltrombopag în asociere cu IST (terapie imunosupresoare) ca terapie de primă linie apare ca o nouă alternativă de tratament pentru pacienții cu AA severă.



Alți potențiali competitori

Globulină antilinfocitară porcină plus ciclosporina A Este un anticorp policlonal derivat de la porci imunizați cu limfocite T umane. Este aprobat ca IST pentru pacienții cu AA severă de Administrația Alimentelor și Medicamentelor SINO (China). Nu este aprobat în Europa sau SUA.

Alemtuzumab este un anticorp monoclonal anti-CD52. CD52 este exprimat pe scară largă de limfocitele umane, ceea ce explică efectele limfotoxice ale alemtuzumabului. Indicațiile autorizate sunt pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice și al sclerozei multiple; cu toate acestea, alemtuzumab este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul off-label al AA.

Romiplostim este un agonist al receptorului de trombopoietină utilizat off-label ca tratament potențial pentru AA severă recidivantă și/sau refractară.

Ghidurile pentru pacienții cu AA recomandă un algoritm de tratament care este stratificat în funcție de severitatea bolii și de vârsta pacientului.⁴

- Ghidurile recomandă HSCT (transplant de celule stem hematopoietice) de la un HLA-MSD (donator compatibil fratern de antigen leucocitar uman) ca terapie de primă linie la pacienții cu AA severă cu vârsta de până la 40 de ani.

- IST (terapia imunosupresoare) este recomandată pentru pacienții care nu au un HLA-MSD (donator compatibil fratern de antigen leucocitar uman), sunt peste pragul de vârstă (pragul variază în funcție de ghid) sau au un indice de comorbiditate ridicat.

- eATG (imunoglobulină de cal anti-limfocite T umane) cu CsA (ciclosporina A) este IST (terapia imunosupresoare) aleasă⁴

Atgam - Mecanism de acțiune. Acesta este un compus din anticorpi cu legare la o amplă varietate de proteine de la suprafața limfocitelor. Suplimentar, Atgam se leagă la granulocite, trombocite și celulele măduvei osoase. Mecanismul imunosupresiei induse de Atgam nu a fost determinat. Datele publicate indică faptul că mecanismul primar este reprezentat de depleția limfocitelor circulante, cu cel mai mare efect asupra limfocitelor T. Depleția limfocitelor poate fi cauzată de liza complement-dependentă și/sau de apoptoza indusă prin activare. Suplimentar, imunosupresia ar putea fi mediată de legarea anticorpilor la limfocite, care determină activarea parțială și inducerea anergiei limfocitelor T. Mecanismul tratamentului cu Atgam pentru anemia aplastică este atribuit acțiunilor imunosupresoare ale acestuia. Suplimentar, Atgam stimulează direct creșterea celulelor stem hematopoietice și eliberarea factorilor de creștere hematopoietici, cum sunt interleukina 3 și factorul de stimulare al coloniilor de granulocite/macrofage.¹

Eficacitate și siguranță clinică pentru Atgam indicat în tratamentul anemiei aplastice moderate sau severe se bazează pe cinci studii clinice și pe rapoarte publicate în literatura de specialitate.

Aceste studii clinice care au înrolat un număr total de 332 de pacienți cu anemie aplastică, evaluabili în ceea ce privește eficacitatea, inclusiv pacienți cu anemie aplastică de etiologie idiopatică sau presupus imunologică, etiologia



secundară incluzând status post-hepatită, sarcină, hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) și alte cauze. Dintre aceștia, 252 de pacienți au fost tratați cu Atgam 160 mg/kg, care a fost administrat în doze divizate în mod egal pe parcursul a 4, 8 sau 10 zile; la 115 pacienți (46%) s-a administrat Atgam ca singurul agent imunosupresor, în timp ce CsA a fost administrat concomitent la 137 pacienți (54%). Rata de răspuns în studiile individuale a variat de la 39% până la 68%, rate mai mari fiind observate în studiile mai recente, care au inclus administrarea concomitentă a CsA. Atgam a indus cazuri de recuperare hematologică parțială sau completă și de îmbunătățire a duratei de supraviețuire la pacienții cu anemie aplastică de etiologie imunologică cunoscută sau suspectată, care nu sunt candidați la un transplant de măduvă osoasă.

Studiul 3-197, Studiul 3-198, Studiul 5000

În cadrul a trei studii clinice controlate, finalizate în anii 1980, unui număr de 115 pacienți evaluabili cu anemie aplastică moderată (Studiul 3-197 și Studiul 5000) sau severă (toate cele 3 studii) care nu erau candidați la un transplant de măduvă osoasă li s-a administrat eATG 160 mg/kg gc în decurs de 8 zile sau 10 zile; vârstele pacienților au fost cuprinse între 1 și 76 de ani. Ratele de răspuns hematologic pentru pacienții tratați cu eATG au fost cuprinse între 39% și 52% în cadrul acestor trei studii și ratele de supraviețuire au fost de 50% sau mai mari.

(Scheinberg 2009)

În total, 77 pacienți cu anemie aplastică severă, cu vârsta cuprinsă între 4 și 78 ani, au participat la un studiu prospectiv, randomizat, de comparație a tratamentului cu eATG/ciclosporină (CsA)/sirolimus cu tratamentul imunosupresor standard cu eATG/CsA. La 35 pacienți s-a administrat eATG/CsA/sirolimus și la 42 pacienți s-a administrat eATG/CsA standard. eATG intravenos a fost administrat în doza de 40 mg/kg gc și zi timp de 4 zile și CsA a fost administrat în doza de 10 mg/kg și zi (15 mg/kg și zi la copiii cu vârsta sub 12 ani), timp de 6 luni. Pe baza randomizării, s-a administrat oral sirolimus în doză de 2 mg/zi la adulți sau 1 mg/m² și zi la copii cu greutatea sub 40 kg, timp de 6 luni. Criteriul final principal al studiului a fost rata de răspuns hematologic la 3 luni, definită ca încetarea îndeplinirii criteriilor pentru anemie aplastică severă. În urma analizei interimare planificate la 30 pacienți evaluabili din fiecare grup de tratament, acumularea în grupul de tratament cu eATG/CsA/sirolimus a fost închisă, întrucât probabilitatea condiționată pentru respingerea ipotezei nule a fost mai mică de 1%. Rata generală de răspuns la 3 luni a fost de 37% pentru eATG/CsA/sirolimus și de 50% pentru eATG/CsA, iar la 6 luni, aceasta a fost de 51% pentru eATG/CsA/sirolimus și de 62% pentru eATG/CsA. Rata de supraviețuire generală la 3 ani pentru pacienții din grupul de tratament cu eATG/CsA/sirolimus a fost de 97%, iar în grupul de tratament cu eATG/CsA, de 90%.

(Scheinberg 2011)

În total 120 pacienți netratați anterior (60 per grup de tratament), cu anemie aplastică severă, cu vârsta cuprinsă între 2 și 77 de ani, au fost selectați randomizat pentru a li se administra fie eATG în doza de 40 mg/kg gc și zi timp de 4 zile, fie globulină de iepure anti-trombocite (rATG) în doza de 3,5 mg/kg și zi timp de 5 zile. Fiecare grup de tratament a inclus, de asemenea, CsA în doza de 10 mg/kg și zi (15 mg/kg și zi la copiii cu vârsta sub 12 ani),

administrată în doze fracționate la interval de 12 ore, timp de cel puțin 6 luni, doza fiind ajustată pentru a menține concentrațiile minime în sânge la un nivel cuprins între 200 și 400 ng/ml. Criteriul final principal a fost răspunsul hematologic la 6 luni, definit ca încetarea îndeplinirii criteriilor pentru anemie aplastică severă.

Rata de răspuns hematologic observată la 6 luni a fost în favoarea eATG, comparativ cu rATG (68%, comparativ cu 37% [p <0,001]). Rata supraviețuirii generale la 3 ani a prezentat diferențe semnificative între cele două scheme de tratament: 96% la grupul de tratament cu eATG, comparativ cu 76% la grupul de tratament cu rATG (p=0,04), la cenzurarea datelor la momentul transplantului de celule stem și de 94% comparativ cu 70% (p=0,008) în grupurile respective fără cenzurarea evenimentelor de transplant de celule stem (Tabelul 3).

Tabelul 3. Principalele studii clinice cu Atgam pentru tratamentul anemiei aplastice*

Studiu	eATG+ comparator sau alt tratament	Nr. de subiecți analizați	Rată de răspuns (criteriu final) ^a	Valoare p	Rata supraviețuirii (moment de timp)	Valoare p
(20 mg/kg timp de 8 zile)	Doar tratament de susținere	20	6% ^b /0% ^c (3 luni)			
Studiul 3- 198 (16 mg/kg timp de 10 zile)	eATG + OXY + Perfuzie de măduvă osoasă	23	43% ^b /39% ^c (3 luni)	Nu s-a raportat	83% (12 luni)	=0,14
	eATG + OXY	18	44% ^b /39% ^c (3 luni)		59% (12 luni)	
Studiul 50 00 (20 mg/kg timp de 8 zile)	eATG + Androgeni	26	42% (6 luni)	>0,9	55% ^e (24 luni)	=0,65
	eATG + Placebo	27	44% (6 luni)		50% ^e (24 luni)	
160 mg/kg (doză totală) administrată în decurs de 4 zile						
Scheinberg 2009	eATG+ CsA + sirolimus	35	51% (6 luni)	Nu s-a raportat	97% (36 luni)	=0,30 (log-rank)
	eATG + CsA	42	62% (6 luni)		90% (36 luni)	
Studiul Scheinberg 2011	eATG + CsA	60	68% (6 luni)	<0,001	96% ^g /94% ^h (36 luni)	=0,04 ^g / =0,008 ^h
	rATGf + CsA	60	37% (6 luni)		76% ^g /70% ^h (36 luni)	

Abrevierea: OXY: oximetolonă.

* Aceste studii clinice au fost efectuate în perioada 1979-2010.

a Răspunsul hematologic a fost definit în mod diferit în studiile diferite; intervalele de încredere au fost adăugate acolo unde au fost disponibile.

b Evaluarea răspunsului de către sponsor.

c Evaluarea răspunsului de către investigator.

d Această estimare a supraviețuirii include cei 21 subiecți care au fost randomizați pentru a li se administra eATG și alți 11 subiecți care au primit eATG după ce au fost transferați din grupul de control.

e Numai pacienți cu anemie aplastică severă.

f Administrarea CsA a fost întreruptă după 6 luni în grupul de tratament cu rATG.

g Subiecții cărora li s-a efectuat un transplant de celule stem au fost cenzurați.

h Subiecții cărora li s-a efectuat un transplant de celule stem nu au fost cenzurați.



Anticorpul împotriva IgG de cal au fost evaluați în cadrul a două studii clinice efectuate la pacienți cu transplant renal tratați cu Atgam; între 9% și 37% dintre pacienții tratați prezintă concentrații detectabile de anticorpi anti-IgG de cal. Incidența formării de anticorpi anti-IgG de cal la pacienții cu anemie aplastică și a potențialului de neutralizare al acestora nu este cunoscută, iar semnificația clinică a acestora nu a fost stabilită.¹

4. STATUTUL MEDICAMENTULUI CU DCI IMUNOGLOBULINĂ ANTI-LIMFOCITE ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Imunoglobulină anti-limfocite este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în 4 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Danemarca, Finlanda, Germania, Olanda și Marea Britanie. Procentul de compensare al medicamentului în statele mai sus menționate este de 100%.

5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj
DCI noi derivate plasmatică pentru tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică	80

6. CONCLUZIE

Conform Ordinul M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Imunoglobulină anti-limfocite, **întrunește punctajul de admitere necondiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

7. RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru **DCI Imunoglobulina anti-limfocite, DC Atgam 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația: *"pentru utilizare la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste pentru tratamentul anemiei aplastice dobândite moderate sau severe de etiologie imunologică cunoscută sau suspectată, ca parte a tratamentului imunosupresor standard la pacienții care nu se califică pentru un transplant de celule stem hematopietice (TCSH) sau pentru care nu este disponibil un donator de CSH compatibil".*

Referințe bibliografice:

1. RCP Atgam. https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_14292_21.02.22.pdf, accesat iunie 2023;



2. Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf. Published 2021. Accessed June 7, 2021.
3. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health*. 2015;18(6):906-914.
4. Peffault de Latour R, Risitano A, Dufour C. Severe Aplastic Anemia and PNH. In: *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]*. 7th edition.: Springer; 2019.
5. Scheinberg P. Recent Advances and Long-Term Results of Medical Treatment of Acquired Aplastic Anemia: Are Patients Cured? *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(4):609-618.
6. Contejean A, Resche-Rigon M, Tamburini J, et al. Aplastic anemia in the elderly: a nationwide survey on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica*. 2019;104(2):256-262.
7. Scheinberg P. Acquired severe aplastic anaemia: how medical therapy evolved in the 20th and 21st centuries. *British journal of haematology*. 2021.
8. Dolberg OJ, Levy Y. Idiopathic aplastic anemia: diagnosis and classification. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):569-573.
9. DeZern AE, Guinan EC. Aplastic anemia in adolescents and young adults. *Acta haematologica*. 2014;132(3-4):331-339.
10. Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood cells, molecules & diseases*. 2015;55(1):40-47.
11. Hossain MJ, Xie S. Patient features and survival of pediatric aplastic anemia in the USA: a large institution experience. *Journal of public health (Oxford, England)*. 2019;41(2):329-337.
12. Clausen N, Kreuger A, Salmi T, Storm-Mathisen I, Johannesson G. Severe aplastic anaemia in the Nordic countries: a population based study of incidence, presentation, course, and outcome. *Archives of disease in childhood*. 1996;74(4):319-322.
13. Bacigalupo A, Socie G, Schrezenmeier H, et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica*. 2012;97(8):1142-1148.
14. Bacigalupo A, Socie G, Hamladji RM, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica*. 2015;100(5):696-702.
15. Georges GE, Doney K, Storb R. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment. *Blood advances*. 2018;2(15):2020-2028.
16. Holler E, Hildegard G, Zeiser R. Acute Graft-Versus-Host Disease. In: *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]*. 7th edition.2019.
17. ElGohary G, El Fakih R, de Latour R, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT). *Bone marrow transplantation*. 2020;55(10):1906-1917.
18. Young NS. Aplastic Anemia. *The New England journal of medicine*. 2018;379(17):1643-1656.
19. Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood cells, molecules & diseases*. 2015;55(1):40-47.
20. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac,, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

Raport finalizat la data de: 06.07.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

