



Concepto técnico de conformación de mercados relevantes.

Revisión de caso: Inmunoglobulina antilinfocitos de conejo e inmunoglobulina antitimocítica equina

Elaborado por: Grupo técnico dirección de medicamentos y tecnologías en salud.

Solicitud:

Laboratorio *Sanofi®*, solicita diferenciar los mercados relevantes para inmunoglobulina Antitimocítica de origen equino e Inmunoglobulina antilinfocitos de conejo, argumentado diferencias en potencia. El equipo técnico de la dirección de medicamentos analizó los soportes suministrados por el fabricante bajo la perspectiva de la conformación de mercados relevantes de la circular 03 de la CNPM del 2013¹ y emitió el presente concepto.

¹ **Mercado relevante:** Es un conjunto de medicamentos competidores entre sí y entre los cuales existe sustituibilidad terapéutica y económica. Su identificación tiene el propósito de individualizar cada uno de los medicamentos que lo conforman, identificados con su respectivo Código Único de Medicamentos (CUM). Un mercado relevante puede estar conformado por uno o más medicamentos.

Determinación de los mercados relevantes: La Comisión determinará, para cada medicamento comercializado en el país, el mercado relevante al cual pertenece, según la modalidad en la que se manifieste la sustitución terapéutica y económica. En el caso de los medicamentos que se venden bajo fórmula médica, conformarán un mercado relevante los medicamentos con igual ATC5 e igual forma farmacéutica (ATC5 FF). En el caso de los medicamentos de venta libre (OTC), conformarán un mercado relevante los medicamentos con igual ATC3 e igual forma farmacéutica (ATC3 FF) (1).

Excepciones para la conformación de mercados relevantes de los medicamentos vendidos bajo fórmula médica: El presente caso se analiza bajo la excepción del Literal a), artículo 23 de la circular 03 de 2013, según el cual podrán pertenecer a un mismo mercado relevante, medicamentos de diferentes ATC5-FF para los que haya evidencia científica de sustitución terapéutica y de evidencia práctica de sustitución económica (1).



Análisis de caso

La Inmunoglobulina antitimocítica de origen equino (Thymogam 250mg) y la Inmunoglobulina antilinfocitos de conejo (Timoglobulina 25mg), se encuentran en el nivel IV de la clasificación ATC agrupadas en la categoría de inmunosupresores selectivos, con los códigos ATC: L04AA03, y L04AA04. En el INVIMA comparten las indicaciones para el tratamiento de la anemia aplásica, así como en profilaxis y tratamiento de episodios de trasplante de órganos (2,3).

A pesar de que el interesado somete información requiriendo la diferenciación de mercados relevantes por razones de potencia, para efectos de la decisión de la composición del mercado relevante se aclara que las diferencias de potencia no son un criterio que esté incorporado en las excepciones establecidas en la Circular 03 de 2013 para conformación de mercados relevantes. Sin embargo, en el caso en que se establezca que existan diferencias en las dosis para alcanzar el mismo efecto terapéutico, la normalización del Precio de Referencia Internacional a que se refiere el Literal a) del Artículo 9 de la Circular 03 de 2013 permitiría establecer el cálculo para subconjuntos de los medicamentos que componen el mercado relevante respectivo.

De otro lado, considerando la información de registro sanitario, en la que se establece que ambas inmunoglobulinas objeto de la solicitud comparten las indicaciones autorizadas por el INVIMA, se procedió a realizar una revisión de la evidencia que pudiera sugerir que las inmunoglobulinas de origen equina y de conejo, cumplen con la excepción contemplada en el Literal a), artículo 23 de la circular 03 de 2013; es decir que pudieran agruparse en un mismo mercado relevante.

1. Aporte terapéutico

Tanto la información presentada por el interesado, para demostrar la diferenciación en términos de potencia del producto Timoglobulina Vs. Thymogam, como la información obtenida de la búsquedas sistemática de evidencia científica con la colaboración de la Alianza CINETS, se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Estudios referenciados e incluidos y comentarios a la evidencia encontrada.

Título	Fuente	Tipo de Estudio	Incluido para análisis	Comentario
A Randomized, Double-Blinded Comparison of Thymoglobulin Versus Atgam for Induction Immunosuppressive Therapy in Adult Renal Transplant Recipients	Transplantation 67.7 (1999): 1011-1018.	Experimento aleatorizado controlado	Sí	
Results of the Double-Blind, Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial of Thymoglobulin Versus Atgam in the Treatment of Acute Graft Rejection Episodes After Renal Transplantation	Transplantation 66.1 (1998): 29-37.	Experimento aleatorizado controlado	Sí	
Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia.	The New England journal of medicine. 2011;365(5):430-8.	Experimento aleatorizado controlado	Sí	
Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia.	Haematologica., 96, 1269-75.	Observacional retrospectivo	No	Tipo de diseño del estudio no es el más apropiado para evaluación de efectividad cuando hay estudios controlados disponibles.
Anti-thymocyte globulin (thymoglobulin), tacrolimus, and sirolimus as acute graft-versus-host disease prophylaxis for unrelated hematopoietic stem cell transplantation.	Biol Blood Marrow Transplant., 18, 1734-44	Observacional prospectivo	No	No compara los medicamentos de interés.
Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation.	N Engl J Med., 355, 1967-77.	Experimento aleatorizado controlado	No	No compara las medicamentos de interés.
Total and active rabbit antithymocyte globulin (rATG;Thymoglobulin) pharmacokinetics in pediatric patients undergoing unrelated donor bone marrow transplantation	Biol Blood Marrow Transplant., 15, 274-8	Observacional prospectivo	No	No compara los medicamentos de interés. Evalúa desenlace intermedio no relevante.
Rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin): a review of its use in the prevention and treatment of acute renal allograft rejection	Drugs., 69, 1483-512		No	Revisión narrativa con 2/11 puntos posibles de la herramienta AMSTAR
A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results	Transplantation., 86, 947-52	Experimento aleatorizado controlado	Sí	



Thymoglobulin induction is safe and effective in live-donor renal transplantation: a single center experience	Transplantation., 81, 1285-9	Observacional retrospectivo	No	No compara los medicamentos de interés.
Five-year follow up of thymoglobulin versus ATGAM induction in adult renal transplantation. Transplantation.	Transplantation., 78, 136-41	Experimento aleatorizado controlado	Sí	
Acute rejection risk in kidney transplant recipients on steroid-avoidance immunosuppression receiving induction with either antithymocyte globulin or basiliximab.	Transplant Proc., 38, 1307-13	Observacional prospectivo	No	No compara los medicamentos de interés.
Comparison between thymoglobulin and ATGAM as an induction agent in adult kidney transplantation: a single-center experience	Transplant Proc., 44, 171-4	Observacional retrospectivo	No	Tipo de diseño del estudio no es el más apropiado para evaluación de efectividad cuando hay estudios controlados disponibles.
Polyclonal rabbit antithymocyte globulin exhibits consistent immunosuppressive capabilities beyond cell depletion	Transplantation., 87, 966-74	Observacional prospectivo	No	No compara medicamentos de interés. Los desenlaces evaluados no son relevantes
Transplantation from matched siblings using once-daily intravenous busulfan/fludarabine with thymoglobulin: a myeloablative regimen with low nonrelapse mortality in all but older patients with high-risk disease	Biol Blood Marrow Transplant., 14, 888-95	Observacional prospectivo	No	No compara los medicamentos de interés
Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte globulin in Japanese patients with aplastic anemia	Int J Hematol., 98, 319-22	Observacional retrospectivo	No	Tipo de diseño del estudio no es el más apropiado para evaluación de efectividad cuando hay estudios controlados disponibles.
The efficacy of rabbit antithymocyte globulin with cyclosporine in comparison to horse antithymocyte globulin as a first-line treatment in adult patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study	Ann Hematol., 92, 817-24	Observacional retrospectivo	No	Tipo de diseño del estudio no es el más apropiado para evaluación de efectividad cuando hay estudios controlados disponibles.



Feasibility of conditioning with thymoglobulin and reduced intensity TBI to reduce acute GVHD in recipients of allogeneic SCT	Bone Marrow Transplant., 42, 723-31	Observacional prospectivo	No	No compara los medicamentos de interés
A prospective, randomized, multicenter study evaluating early corticosteroid withdrawal with Thymoglobulin in living-donor kidney transplantation	Clin Transplant., 24, 73-83	Observacional prospectivo	No	No compara los medicamentos de interés

Fuente: Desarrollo propio de los autores en colaboración con la Alianza CINETS.

Se identificaron tres estudios que cumplieron los criterios de inclusión de calidad de la evidencia identificada:

- Brennan, Daniel C., et al. "A Randomized, Double-Blinded Comparison of Thymoglobulin Versus Atgam for Induction Immunosuppressive Therapy in Adult Renal Transplant Recipients Transplantation 67.7 (1999): 1011-1018.
- Gaber, A. Osama, et al. Results of the Double-Blind, Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial of Thymoglobulin Versus Atgam in the Treatment of Acute Graft Rejection Episodes After Renal Transplantation. Transplantation 66.1 (1998): 29-37.
- Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Biancotto A, Wu CO, Young NS. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. The New England journal of medicine. 2011;365(5):430-8.

En los estudios seleccionados se evaluó la efectividad y seguridad en función de los desenlaces más relevantes - sobrevida del paciente y el injerto y respuesta al tratamiento- y seguridad – aparición de una neoplasia maligna o enfermedad por Citomegalovirus- de estos dos medicamentos en las indicaciones agrupadas en:

1. Inducción para trasplante
2. Manejo del rechazo agudo del trasplante renal
3. Manejo de Anemia Aplásica Severa

Las conclusiones del análisis relacionado con efectividad y seguridad en las indicaciones revisadas, muestran que no hay evidencia suficiente que sustente una diferencia significativa en la efectividad de estos dos medicamentos en disminuir la pérdida del injerto o mejorar la sobrevida en la inducción de trasplante renal (4). Los estudios han mostrado diferencias significativas en desenlaces intermedios considerados no críticos.



En el manejo de rechazo agudo del trasplante renal, la comparación entre estos dos medicamentos no muestra ventaja de uno sobre el otro en desenlaces relevantes (5,6).

Para el manejo de la anemia aplásica severa, la Inmunoglobulina equina parece tener una ventaja, pero el resultado proviene de un solo estudio de calidad moderada realizado en un solo centro (7).

En cuanto a los eventos adversos, la inmunoglobulina de conejo tiene una menor frecuencia en la aparición de neoplasias malignas, pero esta diferencia no es significativa en los estudios analizados.

Los dos medicamentos tienen las mismas indicaciones registradas en INVIMA, pertenecen al mismo ATC 4 y la evaluación de la efectividad y seguridad comparada muestra que ambos son efectivos en la prevención y manejo del rechazo a trasplantes y mejoría de la anemia aplásica, sin que se evidencie una ventaja terapéutica de uno sobre otro, lo cual indica una sustitución terapéutica entre ellos.

2. Aporte terapéutico en términos de costo-efectividad

Se analizaron dos estudios que contemplan aspectos económicos de la utilización de los medicamentos en cuestión en contextos diferentes con muy poca trasferibilidad de los resultados al contexto colombiano.

El primero evalúa una situación específica del contexto alemán para anemia aplásica severa, donde se calcula el costo incremental por año de vida ganado con el tratamiento de inmunoglobulina antilinfocítica equina en € 11,033.80; asumiendo el umbral de costo efectividad del país entre € 25,000-35,000 por año de vida ganado, se reporta ventaja en la costo-efectividad de inmunoglobulina antilinfocítica equina comparada con inmunoglobulina antilinfocítica de conejo. Adicional a la imposibilidad de transferibilidad de los resultados, otros elementos como la razón de costo efectividad incremental –RCEI son de difícil interpretación en el estudio (8).

El segundo estudio no es una evaluación económica completa pues no compara las diferencias en efectividad de ambos medicamentos. Tiene un horizonte temporal bastante corto y no hace un análisis de la incertidumbre en los resultados, que no son estadísticamente significativos.



El estudio estima los costos incurridos en los primeros 90 días después de recibir tratamiento para el rechazo en cada uno de los grupos – inmunoglobulina anti linfocítica equina o de conejo-, estimando que son mayores para los que reciben la primera por requerir con mayor frecuencia dosis de rescate, medicación adicional por recurrencia del rechazo o nefrectomía. Estiman que haber tratado los pacientes con inmunoglobulina de conejo en comparación con la equina hubiese llevado a un ahorro de USD 5977 en valores de 1996. No se presenta el resultado a manera de un costo incremental ni un análisis de sensibilidad (9).

En este sentido, los resultados con relación al aporte terapéuticos en términos de costo efectividad para los medicamentos analizados no son concluyentes y no pueden tomarse como criterios para la definición del /los mercado(s) relevante(s).

3. Relación dosis-efecto (potencia) entre los medicamentos analizados.

Si bien es común argumentar que las diferencias de potencia podrían considerarse como un criterio diferenciador de las ventajas terapéuticas o de eficacia, es importante establecer que la potencia se entiende únicamente como la dosis necesaria para alcanzar un efecto determinado (10). **Desde el punto de vista terapéutico la potencia no constituye en sí misma un desenlace clínico intermedio de la eficacia o efectividad de un medicamento en particular, por lo tanto tampoco lo sería en un análisis comparado.** En términos generales la equivalencia de potencia no es otra cosa que la equivalencia de una dosis de un producto A vs. la dosis requerida de un producto B para lograr el mismo efecto.

Considerando que la evidencia analizada no sugiere diferencias de efecto terapéutico entre las inmunoglobulinas de conejo y equina, los solicitantes aportaron la información necesaria para definir la equivalencia de dosis de las distintas inmunoglobulinas en las diferentes indicaciones aprobadas por la agencia sanitaria. Para efectos de determinar la equivalencia se consideró la indicación de mayor uso para cada una de las inmunoglobulinas en discusión.

Teniendo en cuenta la información aportada por el solicitante y la información obtenida de la búsquedas sistemática de evidencia científica con la colaboración de la Alianza CINETS, se estableció que dada la falta de proporcionalidad entre el precio y la concentración para las dos inmunoglobulinas, podrían generarse distorsiones en la



reconstrucción del precio de cada medicamento si se asume la misma proporción en el precio por miligramo.

Por lo tanto, es necesario que en el proceso de normalización del Precio Internacional de Referencia (PRI), atendiendo a lo establecido en el Artículo 9 Literal a) de la Circular 03 de 2013², se considere la proporción que define la equivalencia de dosis entre las inmunoglobulinas y se conformen dos subconjuntos de medicamentos. Esto por la necesidad de normalizar el precio por unidad mínima de concentración que en este caso hace referencia al ajuste de la equivalencia de dosis requerida para alcanzar el efecto terapéutico buscado (potencia).

4. Ajuste Cálculo Precio Internacional de Referencia para la Inmunoglobulina Antitimocítica de origen equino

Antecedentes

Aportaron información para el Mercado Relevante Inmunoglobulina Antitimocítica de origen equino e Inmunoglobulina Antilifocitos de Conejo (mercado número 70):

- Sanofi-Aventis
- HB Human Bioscience

Con base en dicha información el Grupo Técnico adoptó las siguientes relaciones dosis- efecto para las indicaciones registradas ante el Invima con las que se normalizó el cálculo del precio de referencia internacional (PRI) y la recomposición del precio por presentación a partir del PRI.

Relaciones Dosis-Efecto (Equivalencia de potencia)

Para la indicación de Profilaxis y Rechazo de Trasplante la relación dosis-efecto es:

200 mg en 5 días de Thymogam (HB) equivalen a 2,5 mg en 5 días de Timoglobulina (Sanofi). Fuente: Sanofi-Aventis.

Para la indicación Anemia Aplásica la relación dosis-efecto es:

² Artículo 9. Precio de referencia por comparación internacional (PRI). El cálculo del PRI para un mercado **relevante o un subconjunto del mismo** se establecerá así: a) en cada país de referencia, se obtendrá el promedio simple de los precios, normalizados por unidad mínima de concentración, de los medicamentos del



MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

**PROSPERIDAD
PARA TODOS**



20 mg en 4 días de Thymogam (HB) equivalen a 3,5 mg en 5 días de Timoglobulina (Sanofi). (11)

5. Conclusiones

La Inmunoglobulina antitimocítica de conejo y la inmunoglobulina antitimocítica equina pertenecen al mismo mercado relevante dado que pueden considerarse sustitutos terapéuticos; considerando que comparte las mismas indicaciones en los registros otorgados por el INVIMA, pertenecen al mismo grupo ATC 4 y la evaluación de la efectividad y seguridad comparada muestra que ambos son efectivos en la prevención y manejo del rechazo a trasplantes y mejoría de la anemia aplásica, sin que se evidencie una ventaja terapéutica de uno sobre otro.

Sin embargo, la dosis para alcanzar el mismo efecto en la indicación principal de uso de cada una de las inmunoglobulinas no es equivalente. Esta relación será incorporada en la normalización del PRI.

6. Decisión

La Inmunoglobulina Antitimocítica de origen equino y la Inmunoglobulina Antilinfocitos de conejo pertenecen al mismo mercado relevante y la reconstrucción del precio por presentación debe considerar las equivalencias de concentración identificadas.

Por lo tanto, considerando que el laboratorio HumanBioscience aportó información que sustenta que el mayor número de pacientes tratados se con Inmunoglobulina Antitimocítica de origen equino se concentra en la indicación Anemia Aplásica, se normaliza el PRI por unidad mínima de concentración de Thymogan tomando en cuenta la relación de equivalencia dosis-efecto de la siguiente forma:

20 mg x 4 días (Thymogan) dividido en 3.5 mg x 5 días (Timoglobulina) = 4,57

El cálculo para definir el PRI por unidad mínima de concentración para Thymogan es entonces:

17.845,96 pesos por mg / 4,57 = 3.904, 17 pesos por mg



**El cálculo para definir el PRI para la presentación de 250mg/5ml de Thymogam es entonces:
 $250 \text{ mg} \times 3.904, 17 = 976,042$**

6. Referencias bibliográficas

1. Circular 3 del 2013. Comisión Nacional de Precios de Medicamentos.
2. ATC/DDD index 2013. Who Collaborating Center for Drugs Statistics Methodology. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
3. Consulta de la base de datos de los productos. INVIMA. Consulta realizada en noviembre del 2013. Disponible en: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
4. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, Howard TK, Shenoy S, Burgess S, et al. A randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients United States: Lippincott Williams and Wilkins; 1999 [cited 67 (Brennan, Flavin, Singer) Department of Internal Medicine, Washington Univ. School of Medicine, St. Louis, MO, United States]. 7:[1011-8]. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed4&NEWS=N&AN=1999152876>.
5. Theurich S, Fischmann H, Shimabukuro-Vornhagen A, Chemnitz J, Holtick U, Scheid C, et al. Polyclonal anti-thymocyte globulins for the prophylaxis of graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation - A systematic meta-analysis: Nature Publishing Group; 2012 [cited 47 (Theurich, Fischmann, Shimabukuro-Vornhagen, Chemnitz, Holtick, Scheid, Skoetz, Von Bergwelt-Baildon) University Hospital Cologne, Cologne, Germany]. S11]. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=70722576>.
6. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, Gaston RS, Mendez R, Mulloy LL, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation UNITED STATES: The University of Tennessee-Memphis, 38163, USA.; 1998 [cited 66 wej, 0132144]. 1:[29-37]. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=9679818>.
7. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, et al. Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia. New England Journal of Medicine. 2011;365(5):430-8.
8. Heublein, Steffen, et al. "Modelling cost effectiveness of horse antithymocyte globulin for treating severe aplastic anaemia in Germany." Annals of hematology (2013): 1-6.
9. Schnitzler, M. A., et al. "Economics of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppression in renal transplantation." Transplantation 67.7 (1999): S151.
10. Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional, 20/12/2010 – 1808 paginas. eBook
11. Maciejewski, Jaroslaw P., and Antonio M. Risitano. "Aplastic anemia: management of adult patients." ASH Education Program Book 2005.1 (2005): 110-117.