

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Tacrolimo, micofenolato de mofetila ou sódico, sirolimo e everolimo para imunossupressão em transplante de Pâncreas - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
09/01/2017	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Concordo parcialmente da recomendação preliminar. Gostaríamos de contribuir com a CP 44/2016 trazendo considerações e informações baseadas em literatura sobre o uso de Tacrolimo de Liberação Prolongada em Transplantes de Órgãos Sólidos, incluindo Pâncreas para avaliação da CONITEC.</p> <p>2ª - Sim, Pelos dados já publicados, observa-se que já existem evidências significativas da não inferioridade e até mesmo de superioridade do tacrolimo de liberação estendida (uma dose ao dia) em relação ao tacrolimo de liberação rápida (duas doses ao dia), no que se refere às taxas de rejeição, sobrevida de enxertos e pacientes e aos eventos adversos, em transplantes de órgãos sólidos. Observam-se também benefícios importantes do tacrolimo em dose única diária, em relação à função renal nos diferentes transplantes e na adesão ao tratamento imunossupressor em receptores de transplantes de órgãos sólidos.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
10/01/2017	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Anexamos as sugestões do uso de imunossuppressores após o transplante de pâncreas nos documentos em anexo. 1. Inclusão do Tacrolimo de liberação lenta (dose única) para o transplante de pâncreas. Apesar da ausência de dados definitivos quanto ao uso de Tacrolimo de liberação lenta no transplante de pâncreas, seu uso é bem documentado no transplante de rim. No trabalho de Tedesco-Silva e cols envolvendo 638 pacientes transplantados renais com indução com Basiliximab e manutenção com MMF (n= 226 tacrolimo de liberação lenta e n =219 tacrolimo dose 2x/dia) e seguimento de 4 anos, não houve diferença entre o clearance de creatinina e a hemoglobina glicada (Tedesco-Silva H et al. Transplantation 2014; 97(6): 636–641), confirmando segurança e eficácia do Tacrolimo de liberação lenta. A administração de Tacrolimo de liberação lenta tem como outra vantagem a melhor aderência do paciente transplantado por se tratar de medicação utilizada uma vez ao dia (dose única).</p> <p>2. Inclusão de um protocolo para tratamento de recidiva auto-imune do diabetes mellitus após o transplante de pâncreas. A incidência de diabetes mellitus (DM) pós-transplante de pâncreas (definida pelo aumento da glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dl ou uso de insulina ou hipoglicemiantes via oral por 30 ou mais dias) varia com o tempo, sendo 14%, 17% e 25% após 3, 5 e 10 anos, respectivamente (Neidlinger N, Singh N, Klein C et al. Incidence of and risk factors for posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. Am J Transplant 2010; 10: 398-406). A incidência diabetes pós-transplante é maior no transplante de pâncreas isolado (31% em 7 anos), sendo o diagnóstico mais precoce (em média 2 anos após o transplante) em comparação ao transplante duplo de pâncreas-rim (em média 3 anos) (Neidlinger N, Singh N, Klein C et al. Incidence of and risk factors for posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. Am J Transplant 2010; 10: 398-406). Dentre os fatores de risco, destacam-se idade do doador, índice de massa corpórea do receptor, ganho de peso maior que 20% após o transplante, rejeição do enxerto pancreático, sorologia para CMV (D+/R-) e valores elevados da glicemia de jejum, da hemoglobina glicada, da relação triglicéridos/HDL no sexto mês pós-transplante. A recorrência auto-imune do DM pode ocorrer em 5-6% dos pacientes 2 anos e meio a 10 anos após o transplante de pâncreas (Vendrame F, Pileggi A, Laughlin E et al. Recurrence of type 1 diabetes after simultaneous pancreas-kidney transplantation, despite immunosuppression, is associated with autoantibodies and pathogenic autoreactive CD4 T-cells. Diabetes 2010; 59: 947-957). Caracteriza-se por hiperglicemia na vigência de função renal normal e valores normais das enzimas pancreáticas. Geralmente o aumento dos níveis séricos dos auto-anticorpos (anti-GAD, IA-2A e ZnT8) precede o aparecimento da hiperglicemia. A biópsia do enxerto pancreático revela insulite e/ou perda das ilhotas pancreáticas e infiltrados de linfócitos T (CD3, CD4 e CD8) e graus variados de detecção de insulina. A investigação dos depósitos de amilina, também conhecida por polipeptídeo amilóide das ilhotas, pela coloração vermelho Congo pode sugerir também recorrência auto-imune do diabetes, além de rejeição aguda e pancreatite (Drachenberg CB, Torrealba JR, Nankivell BJ et al. Guidelines for the diagnosis of antibody-mediated rejection in pancreas allografts—updated Banff grading schema. Am J Transplant 2011; 11: 1792-1802). Apesar dos poucos trabalhos descrevendo o tratamento da recorrência auto-imune do DM, Vendrame F e cols descreveram 3 casos de pacientes submetidos ao transplante duplo de rim-pâncreas e que foram tratados com sucesso com timoglobulina e daclizumab e destes 3 casos, 2 casos receberam Rituximab também. Todos os pacientes apresentaram peptídeo C positivo por mais de 1 ano.</p> <p>3. Ressaltar</p>	

diferenças potenciais entre os imTOR (SRL e EVR) quanto ao acompanhamento clínico das funções dos enxertos renal e pancreático. A experiência com o uso de imTOR após o transplante de rim apresenta uma interface que pode ser extrapolada para o transplante de pâncreas tanto para aspectos relacionados à função do enxerto renal quanto pancreático. Apesar de apresentarem o mesmo mecanismo de ação, os efeitos distintos do SRL e EVR no enxerto renal, quando combinados aos ICNs (inibidores de calcineurina), foram observados tanto em estudos in vitro quanto em animais. Estes efeitos podem ser explicados pelas diferenças na distribuição tecidual, na distribuição nas mitocôndrias, nas interações medicamentosas com os ICNs em termos de distribuição (inibição da mTORC1: EVR = SRL, inibição da mTORC2: EVR > SRL, inibição de ERK / TSC 1/2: ocorre pelo EVR, mas não pelo SRL), nos efeitos sobre a via mTOR e/ou diferenças no metabolismo mitocondrial e/ou diferenças no metabolismo mitocondrial (revisão em Klawitter J, Nashan B, Christians U. Everolimus and sirolimus in transplantation-related but different. Expert Opin Drug Saf. 2015;14:1055–1070). Numa revisão recente sobre o uso imTOR após o transplante, vários estudos randomizados e controlados que avaliaram a conversão de ICNs para SRL ou EVR como esquema de manutenção da imunossupressão revelaram uma alta incidência de proteinúria de início de novo ou piora da proteinúria preexistente em transplantados renais (Fernandes-Silva G, Ivani de Paula M, Rangel ÉB. mTOR inhibitors in pancreas transplant: adverse effects and drug-drug interactions. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016 Sep 28;1-19.) Portanto, a conversão dos ICNs para SRL pode ser complicada pelo desenvolvimento de proteinúria em 64% dos pacientes e em 26% destes pacientes, a proteinúria pode ser nefrótica. A proteinúria é mais comum quando os imTOR são iniciados mais tardiamente após transplante de rim (>1 ano) em comparação com a introdução precoce. Foi demonstrado que a proteinúria acima de 0,8 g/dia é um fator de risco para proteinúria subseqüente em pacientes que foram convertidos para SRL. No entanto, outros estudos demonstraram que a ocorrência de proteinúria foi relatada após a retirada de ICN e introdução de SRL tanto no período inicial (1-6 meses) quanto tardio (> 6 meses) após o transplante renal. Além disso, alguns estudos utilizando SRL não conseguiram demonstrar uma melhora da função renal durante longos seguimentos. Desta forma, estudos adicionais são também necessários para abordar os resultados da mudança para SRL no transplante de pâncreas-ri. Naquela mesma revisão, foi relatado que os níveis séricos do EVR podem ter um impacto na proteinúria em receptores de transplante renal de uma maneira dependente da dose. Os níveis séricos de 3-8 ng/ml do EVR não estão associados a um aumento no risco de proteinúria, em oposição a níveis séricos > 8 ng/ml. Da mesma forma, doses de EVR 1,5 mg/dia não foram associadas a proteinúria, enquanto doses de EVR 3,0 mg/dia foram correlacionadas à proteinúria. Em particular, independentemente do regime imunossupressor (EVR 1,5 mg/dia, EVR 3,0 mg /dia ou micofenolato), a proteinúria $\leq 300\text{ mg/g}$ aos 3 meses após o transplante está associada a uma menor taxa de filtração glomerular e menor sobrevida do aloenxerto renal após 24 meses. Em relação ao risco de diabetes mellitus (DM) após o transplante renal, o SRL pode causar não só hiperlipidemia e redução da gordura corpórea, mas também intolerância à glicose e DM. Na análise do Sistema de Dados Renais dos Estados Unidos (USRDS), incluindo mais de 20.000 pacientes com transplante renal entre 1995 e 2003, o SRL foi associado independentemente com um risco aumentado (HR 1.36) de NODAT (new onset of diabetes mellitus after transplant ou novo aparecimento de diabetes mellitus após o transplante) (Johnston O, Rose CL, Webster AC, et al. Sirolimus is associated with new-onset

diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1411–1418.). Mais recentemente, em um estudo randomizado usando EVR combinado com baixas doses de CSA em receptores de transplante renal, a incidência de NODAT foi muito baixa (≤ 5%) (Vitko S, Tedesco H, Eris J, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant.* 2004;4:626–635). Da mesma forma, em uma revisão sistemática recente e meta-análise, a mudança de ICNs para mTORi não foi associada a um aumento do risco de NODAT em receptores de transplante renal quando comparado ao uso de ICNs (Murakami N, Riella LV, Funakoshi T. Risk of metabolic complications in kidney transplantation after conversion to mTOR inhibitor: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2014;14:2317–2327). Além disso, as análises de subgrupos não revelaram diferenças na incidência de NODAT entre o regime baseado em SRL versus EVR ou entre a conversão precoce versus tardia.

4. Conclusão de imTOR para pacientes com alto risco de recidiva para CMV/CMV refratário e seu impacto na redução do tempo de internação/custo em relação à infecção pelo citomegalovírus (CMV) após o transplante de pâncreas, um estudo europeu multicêntrico com mais de 200 pacientes submetidos ao TSPR e que receberam indução com anticorpo policlonal associada a tacrolimus, micofenolato e uso por curto tempo de corticosteróides demonstrou que a profilaxia reduz significativamente a infecção pelo CMV de 42% para 22% (Ricart MJ, Malaise J, Moreno A et al. Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 2: ii25-ii32, ii62). No entanto, a taxa de infecção pelo CMV depende do status imunológico do doador e do receptor: D-/R- : 11%, D-/R+ 40%, D+/R+ 37%, D+/R- 52%. Além disso, a ocorrência de infecção pelo CMV teve associação significativa com rejeição aguda do enxerto pancreático (66% versus 41%), embora a taxa de rejeição aguda pancreática em 3 anos tenha reduzido significativamente de 61,4% para 42,2% quando a profilaxia foi utilizada. No entanto, a infecção pelo CMV não teve impacto na sobrevida do paciente ou dos enxertos renal e pancreático (Ricart MJ, Malaise J, Moreno A et al. Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 2: ii25-ii32, ii62; Parsaik AK, Bhalla T, Dong M et al. Epidemiology of cytomegalovirus infection after pancreas transplantation. *Transplantation* 2011; 92: 1044-1050). Vários estudos têm sido realizados para elucidar os mecanismos moleculares associados à redução dos eventos relacionando ao CMV em esquemas que utilizam os imTOR. Ambos complexos mTORC1 e mTORC2 são ativados durante a infecção por CMV, embora o complexo mTORC1/S6 ribossomal/4E-BP-1 esteja envolvido na produção de proteínas virais (Clippinger AJ, Maguire TG, Alwine JC. The changing role of mTOR kinase in the maintenance of protein synthesis during human cytomegalovirus infection. *J Virol.* 2011;85:3930–3939). No entanto, aqueles estudos sugerem que os imTOR podem influenciar as respostas de linfócitos T e de macrófagos induzidas pelo CMV. As análises in vitro utilizando células mononucleares de sangue periférico de doadores saudáveis CMV-soropositivos estimulados com as proteínas virais CMV-pp65 ou CMV-pp72 documentaram reduções de forma dose-dependente na liberação de citocinas específicas da resposta ao CMV, como o interferon [IFN] –γ, de acordo com o imunossupressor utilizado: TAC (97,5%), SRL (82,4%) e MPA, belatacept e tofacitinib (21,5%) (Egli A, Kumar D, Broscheit C, et al. Comparison of the effect of standard and novel immunosuppressive drugs on CMV-specific T-cell cytokine profiling. *Transplantation.* 2013;95:448–455). Em receptores de transplante de rim, uma

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>comparação entre contagens de linfócitos T efetores pré e pós-transplante mostrou um aumento nos linfócitos T CD8 (CD27CD8) e CD4 (CD28CD4) específicas para CMV em receptores tratados com EVR quando comparados a receptores tratados com CSA-prednisolona ou MPS-prednisolona (Havenith SH, Yong SL, van Donselaar-van der Pant KA, et al. Everolimus-treated renal transplant recipients have a more robust CMV-specific CD8+ T-cell response compared with cyclosporine- or mycophenolate-treated patients. <i>Transplantation</i>. 2013;95:184–191). Em macrófagos humanos, o CMV infecta os macrófagos de tipo M2 de remodelação de tecidos de uma forma dependente da mTOR, enquanto que os macrófagos pró-inflamatórios do tipo M1 não funcionam como células hospedeiras que favorecem a replicação do CMV (Poglitsch M, Weichhart T, Hecking M, et al. CMV late phase-induced mTOR activation is essential for efficient virus replication in polarized human macrophages. <i>Am J Transplant</i>. 2012;12:1458–1468). Além disso, durante a fase de infecção viral precoce, a entrada viral e a indução de transcritos do IFN-γ; ocorrem de modo independente da rapamicina, enquanto que em fases tardias do ciclo viral, observou-se atividade sustentada da mTOR e esta foi necessária para a síntese eficaz das proteínas virais, incluindo as proteínas de fase tardia virais pUL-44 e pp65. Por conseguinte, estes dados também explicam os efeitos benéficos dos imTOR na incidência de CMV após transplante alogénico, o que pode ter efeito na redução do custo após o transplante. Em receptores de transplante renal, o regime imunossupressor incluindo SRL e EVR está associado a risco reduzido de infecção por CMV (citomegalovírus), síndrome pelo CMV e CMV doença (Nashan B, Gaston R, Emery V, et al. Review of cytomegalovirus infection findings with mammalian target of rapamycin inhibitor-based immunosuppressive therapy in de novo renal transplant recipients. <i>Transplantation</i>. 2012;93:1075–1085). Como mencionado anteriormente, o regime de imunossupressão baseado em EVR também se correlaciona com taxas menores baixas de infecção por CMV, síndrome CMV ou doença CMV em outros órgãos, como coração (Vigano M, Dengler T, Mattei MF, et al. Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study. <i>Transpl Infect Dis</i>. 2010;12:23–30), pulmão (Ghassemieh B, Ahya VN, Baz MA, et al. Decreased incidence of cytomegalovirus infection with sirolimus in a post hoc randomized, multicenter study in lung transplantation. <i>J Heart Lung Transplant</i>. 2013;32:701–706) e fígado (Sheng L, Jun S, Jianfeng L, et al. The effect of sirolimus-based immunosuppression vs. conventional prophylaxis therapy on cytomegalovirus infection after liver transplantation. <i>Clin Transplant</i>. 2015;29:555–559). Estes efeitos benéficos do EVR foram independentes da dose (1,5 mg/dia versus 3 mg/dia) e não estiveram relacionados à dose da CSA (Kobashigawa J, Ross H, Bara C, et al. Everolimus is associated with a reduced incidence of cytomegalovirus infection following de novo cardiac transplantation. <i>Transpl Infect Dis</i>. 2013;15:150–162). De modo importante, o EVR esteve associado à redução nas chances de eventos relacionados ao CMV em aproximadamente 70% e 80%, quando comparado ao uso da azatioprina e do MMF, respectivamente. No transplante de pâncreas, os imTOR não foram testados até agora para avaliar o impacto em eventos CMV inferiores em ensaios clínicos randomizados, mas os dados obtidos em outros transplantes de órgãos sólidos podem ser extrapolados para o transplante de pâncreas.</p> <p>2ª - Sim, Favor verificar em anexo1. Inclusão do Tacrolimo de liberação lenta (dose única) para o transplante</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		de pâncreas 2. Inclusão de um protocolo para tratamento de recidiva auto-imune do diabetes mellitus após o transplante de pâncreas 3. Ressaltar diferenças potenciais entre os imTOR (SRL e EVR) quanto ao acompanhamento clínico das funções dos enxertos renal e pancreático 4. Inclusão de imTOR para pacientes com alto risco de recidiva para CMV/CMV refratário e seu impacto na redução do tempo de internação/custo	
3ª	- Não		Clique aqui
4ª	- Não		Clique aqui
5ª	- Não		Clique aqui