

Everolimo para imunossupressão em  
transplante hepático em adultos

Nº 174  
Setembro/2015



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Everolimo

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/SCTIE/MS

**Indicação:** Pacientes com insuficiência renal grave e refratária a terapia convencional de profilaxia da rejeição de transplante hepático em adultos.

**Caracterização da tecnologia:** Inibidor da via mTOR com eficácia imunossupressora e atividades anti-neoplásica, anti-angiogênica e supressora de replicação viral.

**Pergunta:** Para pacientes com indicação de transplante hepático com insuficiência renal prévia, o uso de everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo (inibidor de calcineurina), pode aumentar a sobrevida? A quê custos para o SUS?

**Busca e análise de evidências científicas:** As seguintes bases científicas foram investigadas: PubMed, Embase, LiLaCS e Cochrane. Dois investigadores revisaram e selecionaram os resumos de maneira independente. A análise da qualidade das evidências foi feita de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Parecer Técnico-Científico do Ministério da Saúde.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foram selecionadas sete publicações que avaliaram o uso de everolimo para a profilaxia da rejeição de transplante hepático alogênico para a revisão da literatura. Os estudos incluíram pacientes receptores de transplante de fígado com ou sem insuficiência renal. Foi observado que a terapia com everolimo permite diminuir a dose do inibidor da calcineurina sem perda da eficácia imunossupressora, sendo não inferior ao regime imunossupressor padrão (baseado em doses cheias de inibidores da calcineurina) quanto ao desfecho composto de rejeição aguda comprovada por biópsia, perda do enxerto ou óbito. Foi observado também que os pacientes em uso de everolimo apresentam função renal superior, consistente por 24 meses de seguimento, dada pela filtração glomerular estimada. Quanto à segurança, os eventos adversos mais comuns são a dislipidemia e a proteinúria, ambos manejáveis. O medicamento tem um perfil de segurança comparável ao da terapia padrão, sendo bem tolerado pelos pacientes. A experiência inicial no Brasil tem sido positiva e de acordo com os estudos internacionais.



**Avaliação econômica** O uso do everolimo resulta no acréscimo relativo do valor em medicamentos de 2,6%, mas ao prevenir 26,2% de mais deterioração da função renal e 7,2% maior número de rejeições domina a estratégia usando apenas tacrolimo. No modelo de Markov mediante simulações aleatórias com os 525 pacientes transplantados em 2014 e respectivos ressarcimentos pelo SUS, evidencia-se forte correlação entre benefício e economias, e o custo médio de seguimento anual de R\$ 10.267,02 por paciente livre de complicações graves por ano. Este valor é 18% inferior aos R\$ 12.562,62 quando 100% tratados só com tacrolimo.

**Impacto Orçamentário** Estimou-se que a incorporação do everolimo em combinação com a dose reduzida de tacrolimo acarretaria em um impacto orçamentário entre R\$ 11 milhões e R\$ 18 milhões no primeiro ano, e entre R\$ 45 milhões e R\$ 73 milhões ao longo dos próximos 5 anos.

**Recomendação da CONITEC:** Os membros da CONITEC presentes na 35ª reunião, realizada nos dias 6 e 7 de maio de 2015, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do everolimo para imunossupressão em transplante hepático em adultos. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.

**Consulta Pública:** Foram recebidas 24 contribuições durante a consulta pública. 15 contribuições provenientes do formulário específico para pacientes e 9 do formulário geral. Todas as contribuições foram a favor da incorporação do everolimo. Não foram apresentadas novas evidências científicas sobre o tema.

**Deliberação Final:** Recomendar a incorporação do medicamento everolimo para imunossupressão em transplante hepático em adultos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº136/2015.

**Decisão:** Incorporar o everolimo para imunossupressão em transplante hepático em adultos no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS. Portaria nº 51 publicada no DOU nº 187, pág. 71, de 30/09/2015.



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS .....	4
3. MÉTODOS.....	4
3.1 Criação da base de dados.....	4
3.2 Dados de Custo.....	6
3.3 Dados de Faturas e Ressarcimentos do SUS.....	7
3.4 Dados de efetividade.....	8
3.5 Cálculo dos custos .....	8
4. RESULTADOS.....	9
5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	33
6. CONSULTA PÚBLICA.....	33
7. DELIBERAÇÃO FINAL.....	34
8. DECISÃO.....	34
9. BIBLIOGRAFIA .....	35



## ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.: Número de pacientes inscritos na lista de espera para transplante de fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina - USP, de 2008 a 2014, dados retirados da Central de Transplantes do Governo do Estado de São Paulo(3).	1
Figura 2.: Avaliação do clearance de creatinina nos períodos estudados 3 e 6 meses. A: Média do clearance de creatinina de todos os pacientes (n=30); B: Média do clearance de creatinina dos pacientes que iniciaram everolimo devido a uma piora renal com uso de tacrolimo (n=9).	9
Figura 3.: Evolução do nível de creatinina sérica (mg/mL) desde a introdução do everolimo em pacientes transplantados de fígado durante o acompanhamento ambulatorial.	10
Figura 4.: Modelo de base	12
Figura 5.:Distribuição relativa das categorias de custos totais dos períodos peri- e pós-transplante por grupos.	13
Figura 6.:Distribuição absoluta e síntese dos custos totais dos períodos peri- e pós-transplante por grupo de tratamento.	13
Figura 7.:Síntese da distribuição absoluta e detalhes das distâncias à média (resíduos/variabilidade em torno da média) dos custos totais nos períodos peri- e pós-transplante por grupo de tratamento	14
Figura 8.:Árvore de decisão com probabilidades e valores dos custos e efeitos explícitos	15
Figura 9.:Resultado da Relação em Custo-Efetividade da Árvore de decisão da Figura 8.	16
Figura 10.:Resultado do Custo e Efetividade da Árvore de Markov com 100% Tacrolimo	20
Figura 11.:Resultado do Custo e Efetividade da Árvore de Markov com 100% Everolimo	21
Figura 12. Resultado do Custo e Efetividade da Árvore de Markov com 50% Everolimo	22
Figura 13. Relação de Custo-Efetividade da Árvore de Markov com 50% Everolimo	23
Figura 14. Regressão entre Custos e Efetividade por microsimulação da Árvore de Markov com 50% Everolimo	23
Tabela 1.: Procedimentos hospitalares do SUS – por local de internação – Brasil	2
Tabela 2.: Componentes de custo divididos por setores	5
Tabela 3.: Custo estimado do Hospital das Clínicas do uso de everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo de um paciente por ano, baseado nas doses recomendadas na bula e nos estudos de De Simone et al.(14) e Saliba et al.(13)	7
Tabela 4.: Custo estimado SUS do uso de everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo de um paciente por ano, baseado nas doses recomendadas na bula e nos estudos de De Simone et al 2012 e Saliba et al 2013	17
Tabela 5. Dados dos custos do tratamento de insuficiência renal e diálise – SUS	18
Tabela 6. Procedimentos – SUS para transplante de rim, segundo dados da tabela SIGTAP	18
Tabela 7. Número de transplantes hepáticos realizados entre 1998 e 2014, e estimativa entre 2015 e 2019.	29
Tabela 8. Taxas de sobrevida de pacientes transplantados.	29
Tabela 9. Preço do Everolimo utilizado no impacto orçamentário	30
Tabela 10. Preço do Tacrolimo utilizado no impacto orçamentário	30





Tabela 11. Gasto com Everolimo considerando a migração de 80% dos pacientes	31
Tabela 12. Gasto com Everolimo considerando a migração de 50% dos pacientes	31
Tabela 13. Redução de gastos com Tacrolimo considerando a migração de 80% dos pacientes	31
Tabela 14. Redução de gastos com Tacrolimo considerando a migração de 50% dos pacientes	32
Tabela 15. Impacto final da incorporação considerando a migração de 80% dos pacientes	32
Tabela 16. Impacto final da incorporação considerando a migração de 50% dos pacientes	32
Tabela Anexo A.: Descrição dos estudos encontrados na literatura sobre o uso de everolimo em transplante hepático	33



## 1. INTRODUÇÃO

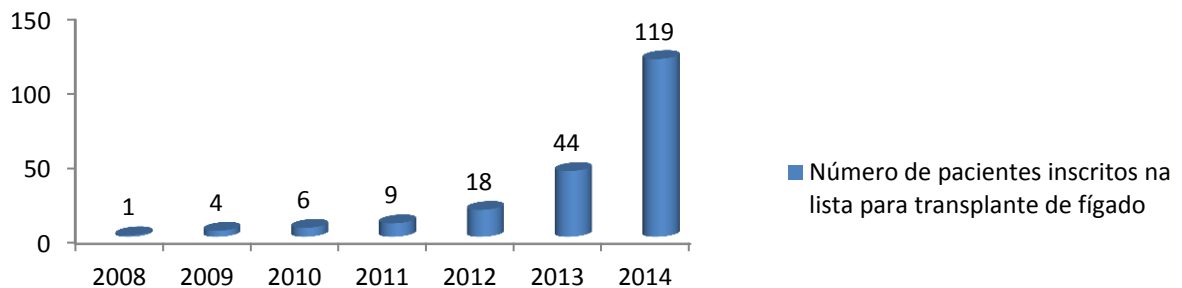
Este relatório técnico sobre o tratamento de manutenção de imunossupressão após transplante hepático foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital das Clínicas da (NATS-HCFMUSP) e pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias da Saúde (NATS/SES-SP) representando as equipes cirúrgicas e clínicas do transplante hepático do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, IC-HC/FMUSP.

O transplante hepático já é considerado como tratamento de algumas etiologias agudas e crônicas como cirrose hepática e carcinoma hepatocelular(1). Foram realizados 1.294 transplantes de fígado no Brasil, entre janeiro e setembro de 2014, segundo dados da ABTO e os transplantes hepáticos permaneceram estáveis durante esse período em relação ao ano passado, com aumento de 2% nos com doador vivo(2). O número de pacientes listados para o transplante de fígado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) vem aumentando progressivamente desde 2008 até 2014(3) (figura 1), o que indica a importância do transplante de fígado no tratamento para cirrose hepática vírus C e B e carcinoma hepatocelular.

A pontuação MELD (*model for end-stage liver disease*) foi utilizada para o sistema de alocação de transplante hepático no Brasil desde julho de 2006, substituindo o sistema anterior de alocação cronológica. Desde a adoção do MELD em 2002 nos EUA, o número de pacientes com disfunção renal na lista de espera para o transplante de fígado aumentou. A pontuação média MELD em pacientes transplantados no departamento de Transplante de Fígado do HCFMUSP foi 31,02(4). MELD provê mais informações sobre mortalidade em cirróticos e é utilizado para priorizar candidatos para transplante. Suas três variáveis (bilirrubina total, creatinina sérica e RNI), são objetivas, em contraste com a ascite e a encefalopatia, que possuem caráter subjetivo(5).



### Evolução do número de pacientes inscritos na lista para transplante de fígado



**Figura 1.: Número de pacientes inscritos na lista de espera para transplante de fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina - USP, de 2008 a 2014, dados retirados da Central de Transplantes do Governo do Estado de São Paulo(3).**

Segundo dados obtidos pelo Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), foram realizados 525 transplantes hepáticos pelo SUS em 2014 no Brasil, com uma taxa de crescimento de 10% em relação ao ano de 2013(6), gerando um custo de R\$ 53.316.814,92 com os transplantes de fígado e tratamento de intercorrência pós transplante de fígado no ano de 2014 (Tabela 1).

**Tabela 1.: Procedimentos hospitalares do SUS – por local de internação – Brasil**

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>Internações por Procedimento e Ano processamento</b>							
0505020050 TRANSPLANTE DE FIGADO	397	559	507	510	537	485	525
0506020096 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE DE FIGADO					149	381	355
<b>Dias permanência por Procedimento e Ano processamento</b>							
0505020050 TRANSPLANTE DE FIGADO	6.031	10.185	8.117	7.127	7.021	5.974	7.723
0506020096 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE DE FIGADO					1.659	4.187	3.922



#### Óbitos por Procedimento e Ano processamento

0505020050	TRANSPLANTE DE FIGADO	63	92	96	85	99	59	92
0506020096	TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE DE FIGADO					16	25	26

#### Valor total por Procedimento e Ano processamento

0505020050	TRANSPLANTE DE FIGADO	R\$ 21.143.821,40	R\$ 32.234.222,20	R\$ 29.911.886,80	R\$ 35.534.266,40	R\$ 40.699.878,10	R\$ 49.266.248,80	R\$ 51.360.000,00
0506020096	TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIA PÓS TRANSPLANTE DE FIGADO					R\$ 902.691,59	R\$ 2.220.110,97	R\$ 1.956.814,92

O desenvolvimento de novos imunossuppressores modificou o cenário dos transplantes de órgãos aumentando as chances de sobrevivência dos pacientes após o transplante para 80% após 1 ano e 62% após 8 anos, devido à redução dos casos de rejeição e perda do enxerto em pacientes transplantados(7). Isso foi possível primeiro com o desenvolvimento e aprovação da ciclosporina em 1980(8) e logo após com o tacrolimo(9) para o uso em transplante de fígado. Associações de tacrolimo com corticosteróides e antimetabólitos como azatioprina e micofenolato de mofetila são utilizadas no protocolo de imunossupressão do Serviço de Transplante e Cirurgia do Fígado do Hospital das Clínicas.

Diminuir os efeitos adversos causados pelos imunossuppressores de uso prolongado e aumentar a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes transplantados são os novos desafios dos transplantes de órgãos. Os efeitos adversos mais comuns dos inibidores de calcineurina são nefrotoxicidade e neurotoxicidade(10). Por ser de uso contínuo, a nefrotoxicidade acarreta em uma piora da função renal em pacientes transplantados. A falência renal crônica pode levar pacientes transplantados a precisarem realizar sessões de diálise ou até mesmo transplante de rim. Ojo et. al, 2003 demonstraram que 16.5 % dos pacientes transplantados que fizeram uso de inibidores de calcineurina desenvolveram complicações renais pelo período de 3 anos de acompanhamento e, desses pacientes, 28,9% necessitaram de diálise ou transplante renal(11), o que piora a qualidade de vida e aumenta o custo do tratamento desses pacientes pós-transplante hepático. No Serviço de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina na Universidade de São Paulo, 27,1% dos pacientes apresentam falência renal aguda, 10,2% falência renal crônica e 20,3% fazem diálise no momento em que foram transplantados.



## **2. OBJETIVOS**

1. A incorporação da associação everolimo com dose reduzida de tacrolimo pode auxiliar na melhora da função renal? Qual seria o custo dessa incorporação?
2. Qual seria a estimativa de impacto orçamentário para o SUS se o everolimo for incorporado?

## **3. MÉTODOS**

A literatura científica sobre os efeitos do tratamento de everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo no pós-transplante de fígado foi revisada e apresentada na forma de Parecer Técnico-Científico. A avaliação econômica realizada neste estudo é de custo-efetividade, na qual a efetividade (conseqüências em termos de saúde) de duas estratégias de tratamento (inibidor de calcineurina isolado versus everolimo + dose reduzida de inibidor de calcineurina) será comparada.

A análise de probabilidades e custos abrangeu os transplantes hepáticos realizados no período de 1 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2014, totalizando 293 transplantes.

### **3.1 Criação da base de dados**

Uma base de dados utilizada inicialmente em Programa Access® foi migrada para SQL e integrada à Intranet do Instituto Central da FMUSP para armazenamento dos dados clínicos e financeiros. Esta migração foi realizada utilizando-se prestação de serviços de um programador especializado em bases de dados. O desenvolvimento foi Visual Basic. Esta base de dados foi chamada de PEP. Dados da Instituição, como cadastro, consultas, internações, medicamentos e materiais utilizados, são captados via intranet para a Base de Dados do Transplante Hepático. Dados clínicos, cirúrgicos e complementares aos custos por paciente são preenchidos pela equipe médica e por funcionária contratada especificamente para este projeto.

No momento no qual o doente é inscrito na Central Nacional de Transplantes para espera de um transplante de fígado ele será incluído nesta base de dados. Todos os gastos com o doente à partir deste momento são computados, mediante o método de microcusteio. Nessa análise, os custos são determinados pela coleta detalhada de cada item em todas as fases do processo analisado, individualmente. Para o transplante hepático foram incluídas consultas médicas, exames pré-



operatórios, gastos com complicações em lista de transplante, custos da internação para o transplante hepático e pós operatório até um ano pós-transplante.

A análise foi dividida em 3 períodos: 1- fase pré-transplante, 2- internação para realização do transplante hepático e 3- primeiro ano pós operatório do transplante hepático. Foram inclusos na análise final os doentes que foram submetidos ao transplante hepático. Casos de óbito durante a fase 2 estão incluídos. Casos de óbito na fase 1 estão incluídos da análise de custos, porém como doentes não transplantados.

No período de pré-transplante, além dos custos com avaliação pré-operatória, estão analisados também as internações hospitalares e em terapia intensiva devido às complicações da doença hepática. Estão computados gastos com diálise, antibioticoterapia, e tratamentos diversos.

Os custos com doadores estão analisados apenas com doadores do HCFMUSP e estes valores podem ser extrapolados para doadores de outras instituições.

Todos os exames e procedimentos estão realizados no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Os custos dos exames e procedimentos estão detalhados por cada setor envolvido e computados em nossa base de dados. Estão incluídos os seguintes gastos: centro cirúrgico, leito hospitalar (enfermaria) e leito de UTI; exames laboratoriais, imagem, endoscopia, radiologia intervencionista, biópsias, anátomo-patológico; mão de obra médica, enfermagem, auxiliares de enfermagem, fisioterapia, nutrição, áreas técnicas; medicações, anestésicos, hemoderivados; uso de oxigênio; realização de diálise e outros. Os valores de materiais utilizados e medicamento foram obtidos no Sistema de Administração de Materiais (SAM), do Hospital das Clínicas da FMUSP, onde consta valores atualizados dos últimos pregões pagos por cada item. Os custos com pessoal estão fornecidos pelo RH do hospital.

Foi determinado o custo das diárias de UTI, enfermaria e consulta ambulatorial; considerando todos os custos diretos. Para a análise dos custos estruturais foi utilizado a metodologia de custeio por absorção.

Todos os valores estão computados na base de dados em duas moedas correntes, o real e o dólar, com o câmbio corrente no momento da inclusão na base de dados.



### 3.2 Dados de Custo

Os custos foram divididos em três setores: centro-cirúrgico, unidade de terapia intensiva (UTI) e enfermaria. Os componentes em cada setor estão demonstrados na Tabela 2.

**Tabela 2.: Componentes de custo divididos por setores**

<b>Centro Cirúrgico</b>	<b>UTI</b>	<b>Enfermaria</b>
Exames laboratorias	Exames laboratorias	Exames laboratorias
Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos
Equipamentos	Equipamentos	Equipamentos
Recursos humanos	Recursos humanos	Recursos humanos
Materiais	Materiais	Materiais
Hemoterapia	Hemoterapia	Hemoterapia
Gasoterapia	Gasoterapia	Gasoterapia
Taxas	Taxas / Diárias	Taxas / Diárias
	Diálise	Diálise
	Exames de Imagem	Exames de Imagem
	Nutrição	Nutrição
	Exames endoscópicos	Exames endoscópicos
		Anatomia patológica

Exames laboratoriais: PEP integrado ao sistema de liberação de exames do hospital realiza importação diária dos exames realizados pelos pacientes. Os valores de custo de exames foram levantados pelo laboratório central divididos por 3 classes de dosagens (bioquímica, hematologia e hormônios).

Medicamentos: foram tabulados no PEP diariamente baseados nas prescrições médicas. Os valores foram obtidos do sistema de administração de materiais e medicamentos (SAM) utilizando o valor pago no último pregão.

Equipamentos: dados tabulados no PEP através de acompanhamento diário dos pacientes avaliando utilização. Valores foram determinados por leito, baseados nos contratos de compra e manutenção. Utilizado depreciação de 5 ou 10 anos, conforme vida útil do equipamento.



Recursos humanos: valores médios do custo/hora por tipo de profissional (médico, enfermeiro, auxiliar de enfermagem, nutricionista, fisioterapeuta, assistente social, psicóloga) baseados nos contratos de trabalho.

Materiais: controle diário através da utilização de folhas de débito nos 3 setores, seguidos de tabulação no PEP. Os valores foram obtidos do SAM utilizando o valor pago no último prego.

Hemoterapia: inclusão no PEP segundo prescrição médica e ficha anestésica. Valores fornecidos pelo Hemocentro.

Gasoterapia: controle de consumo diário baseados no tempo de ventilação mecânica e oxigenoterapia. Valores fornecidos pelo setor, baseados nos contratos hospitalares, por leito/dia.

Taxas / Diárias: Esse item inclui serviço de limpeza, consumo de água, luz e lavanderia. Os valores foram determinados pelos contratos e contas hospitalares e baseados em metros quadrados. No centro-cirúrgico esse item inclui também gastos com esterilização de materiais.

Diálise: inclusão diária no PEP através de acompanhamento dos pacientes. Valores determinados em estudo prévio (Tese Lígia) e corrigidos pela inflação médica.

Exames de imagem: PEP integrado ao sistema de imagens do hospital. Valores fornecidos pelo setor, com atualização mensal dos valores.

Nutrição: Tabulação diária no PEP segundo dieta da prescrição médica. Valores determinados pela Divisão de Nutrição para dietas orais e enterais e pela Divisão de Farmácia para dietas parenterais.

Exames endoscópicos: inserção no PEP conforme realização, prospectivamente. Valores determinados pelo Serviço de Endoscopia.

Anatomia-patológica: exames tabulados no PEP, valores calculados com o setor executante.

### **3.3 Dados de Faturas e Ressarcimentos do SUS**

As Autorizações de Internação Hospitalar, AIHs, e Guias de Procedimentos Ambulatoriais, APACs, dos pacientes transplantados foram coletadas em uma matriz contendo os detalhes das internações e intercorrências ambulatoriais. Os códigos e os valores/custo direto para o SUS de cada





item foram tabulados como subsídio para a árvore de decisão visando estimar seu impacto orçamentário.

### 3.4 Dados de efetividade

A efetividade do tratamento imunossupressor foi determinada utilizando dados da literatura. Os estados de saúde de transição para os desfechos foram estabelecidos após exaustiva revisão da literatura, assim como as respectivas probabilidades de transição entre eles. Como desfechos foram escolhidos taxa de rejeição, sobrevida, perda do enxerto e taxa de insuficiência renal crônica (*clearance* de creatinina  $< 60$ , MDRD4, mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

### 3.5 Cálculo dos custos

A descrição e a análise dos custos foram realizadas mediante síntese de frequências, médias e dispersão das variáveis categorias de custos e período de tempo de seguimento por tipo de tratamento visando oferecer panorama visual comparativo abrangente e informativo.

Para o modelo simples de aplicação destes custos utilizou-se uma árvore de decisão visando calcular a relação de custo-efetividade. Esta foi construída com o auxílio do *software* TreeAge™ utilizando as probabilidades de ocorrência de eventos sintetizadas na literatura e foram também utilizados detalhes de ocorrência de complicações da estratégia usando tacrolimo, disponível na base de dados do HCFMUSP. Assim, diante de cada complicação, também se assume que o paciente perde parte deste efeito de acordo com as probabilidades de ocorrência destes eventos.

A análise de sensibilidade *one way* auxiliou a estimar os intervalos de variabilidade em torno das estimativas. Os impactos financeiros líquidos foram estimados por microsimulação de Monte Carlo com 525 *trials* (representando os 525 potenciais pacientes prevalentes no DATASUS) e com introdução de números aleatórios visando calcular a variabilidade e verificar a robustez da relação de custo-efetividade.

O impacto orçamentário para o SUS foi estimado de acordo com as Diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde.



## 4. RESULTADOS

### 4.1 Avaliação econômica

O everolimo, inibidor da proteína mTOR, foi desenvolvido para amenizar os efeitos adversos dos inibidores de calcineurina, principalmente a nefrototoxicidade(12). Foi aprovado pela ANVISA em 2014 para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes receptores de transplante hepático e deve ser utilizado em combinação com tacrolimo e corticosteróides, iniciando o tratamento 30 dias após o transplante hepático.

Estudos demonstraram a eficácia de everolimo associado à dose reduzida de inibidores de calcineurina na preservação do enxerto, a não piora da função renal e diminuição de episódios de rejeição(13).

A manutenção da imunossupressão com o uso do everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo eleva os custos anuais do tratamento. Cada comprimido de everolimo de 1mg está sendo comprada pelo HCFMUSP por R\$ 13,01 e cada cápsula de tacrolimo de 1 mg por R\$ 2,70, de 5 mg por R\$ 12,97 e o frasco-ampola de 0,5 mg por R\$ 12,89, de acordo com a tabela 3. O custo medicamentoso adicional por paciente transplantado por ano é de R\$ 1.816,45 e de R\$ 3.798,04 nos dois primeiros anos.

**Tabela 3.: Custo estimado do Hospital das Clínicas do uso de everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo de um paciente por ano, baseado nas doses recomendadas na bula e nos estudos de De Simone et al.(14) e Saliba et al.(13).**

	Doses	Posologia	Forma Farmacêutica	Preço – HC	Preço/mês	Preço/ano	Preço após primeiro ano	Preço em 2 anos
<b>Tacrolimo</b>								
<b>mono</b>	5 a 20 ng/mL	2x 5mg	1 mg	R\$ 2,70	R\$ 810,77	R\$ 14.369,69		R\$ 28.739,38
	0,1 a 0,15 mg/kg/d	2x 5mg	5mg	R\$ 12,99	R\$ 778,14			
	70 kg ~ 10,5 mg/d	1 X 0,5mg	0,5mg	R\$ 12,89	R\$ 386,70	R\$ 13.978,08		R\$ 27.956,16
<b>Everolimo</b>	1 mg - 3-8 ng/mL	2x 1 mg	1 mg	R\$ 13,02	R\$ 780,92			
<b>Tacrolimo</b>								
<b>reduzido</b>	3-5 ng/mL	2x1,25 mg	1 mg	R\$ 2,71	R\$ 162,35	R\$ 15.827,17	R\$ 15.959,66	R\$ 31.786,83
	dose reduzida							
	(1/4) ~ 2,525 mg/d	1 X 0,5mg	0,5mg	R\$ 12,89	386,7	R\$ 15.794,53		R\$ 31.754,20



R\$ 3.047,45

Diferença

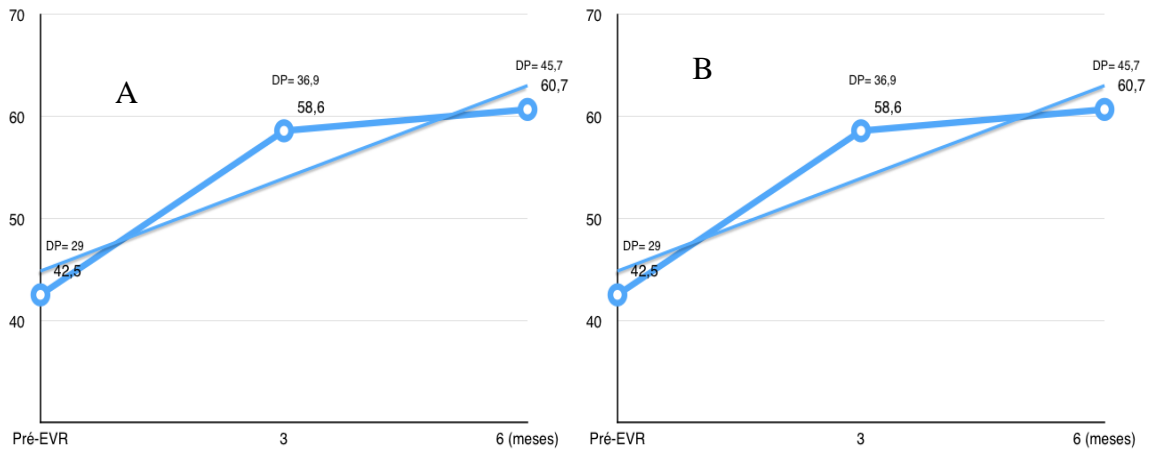
EVR+TAC red X TAC: R\$ 1.816,45

R\$ 3.798,04

#### **4.2 Resultados da experiência de uso de everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo no Departamento Cirurgia da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP**

O Departamento de Cirurgia Hepática e Transplante de Fígado da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) realizou um estudo retrospectivo entre o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2013 com 30 pacientes transplantados que faziam uso de tacrolimo e foram convertidos para everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo com o objetivo de avaliar a eficácia do EVR em pacientes transplantados que evoluem com injúria renal bem como a incidência de dislipidemia. As indicações para a conversão de everolimo foram rejeição (n=11), piora da função renal (n=9), carcinoma hepatocelular avançado (n=1), vasculite (n=1) e neoplasia (n=8). Os pacientes foram acompanhados por 6 meses e os seus resultados foram analisados e comparados em dois períodos: 3 meses e 6 meses após a conversão para everolimo. Houve uma melhora significativa do *clearance* de creatinina de todos os pacientes, alterando a média de 73,4 antes da conversão para 80,9 após 3 meses e para 107,4 após 6 meses de uso de everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo (Figura 2A), apresentando uma melhora de 31,65%.

Foi também observada uma melhora da função renal inclusive naqueles pacientes que apresentaram nefrotoxicidade como efeito adverso devido ao uso de tacrolimo, aumentando o *clearance* de creatinina de 42,5 antes da conversão para 58,6 em 3 meses e para 60,7 em 6 meses de uso de everolimo, (Figura 2B), demonstrando uma melhora de 29,9% da função renal, comparável a um ganho de 26,2% da função renal em pacientes do grupo everolimo associados a doses reduzidas de tacrolimo, analisados no artigo Saliba et al. (13).



**Figura 2.: Avaliação do clearance de creatinina nos períodos estudados 3 e 6 meses. A: Média do clearance de creatinina de todos os pacientes (n=30); B: Média do clearance de creatinina dos pacientes que iniciaram everolimo devido a uma piora renal com uso de tacrolimo (n=9).**

### 4.3 Evidências do uso de everolimo no Transplante de Fígado na Universidade Federal do Ceará

O Departamento de Transplante de Fígado da Universidade Federal do Ceará recentemente fez uma alteração no protocolo de imunossupressão, passando a indicar o uso de everolimo aos pacientes transplantados que demonstraram piora da função renal pós-transplante hepático devido ao uso crônico de tacrolimo. Até o momento, 6 pacientes foram convertidos para a terapia de imunossupressão com everolimo.

Desde o momento da conversão/introdução de everolimo no tratamento, dos 6 pacientes, 2 deles são recentes e não há dados clínicos da evolução da função renal. Entretanto, analisando os dados clínicos de 4 pacientes que foram acompanhados ambulatorialmente e que passaram a fazer uso do everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo ou até mesmo a total suspensão do mesmo, foi possível observar uma tendência de diminuição de creatinina sérica (mg/dL) ao longo dos meses e, por consequência, da melhora da função renal desde a introdução do everolimo no tratamento desses pacientes (Figura 3).



### Nível de Creatinina sérica (mg/dL) x tempo (mês)

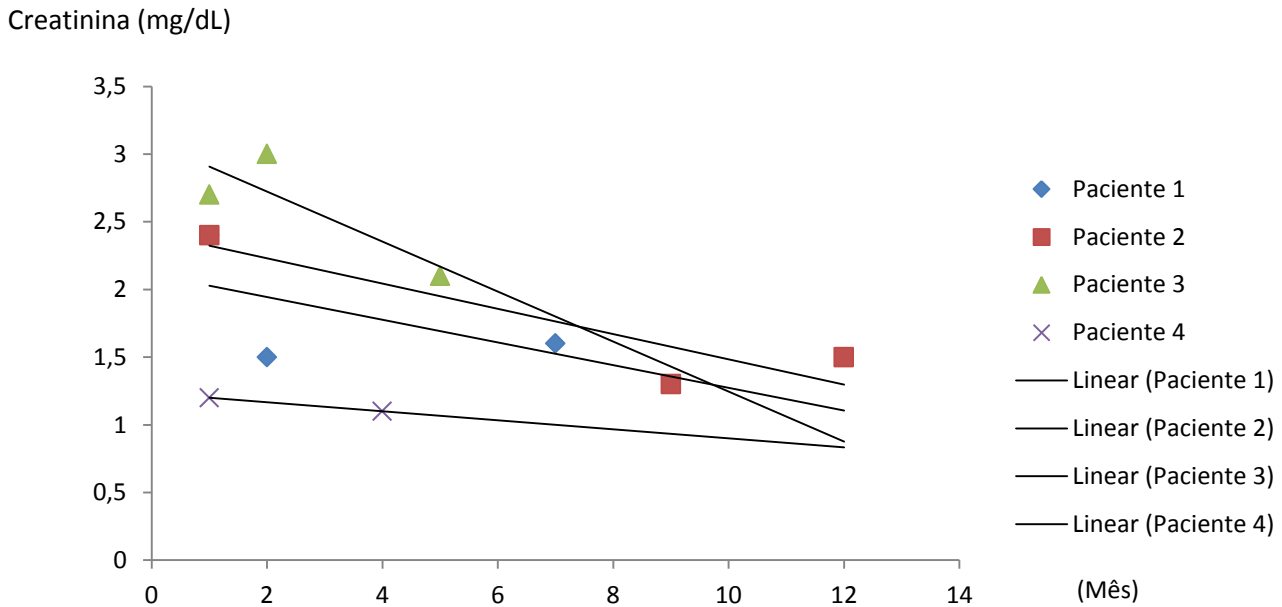


Figura 3.: Evolução do nível de creatinina sérica (mg/mL) desde a introdução do everolimo em pacientes transplantados de fígado durante o acompanhamento ambulatorial.

#### 4.4 Destaques do uso de everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo nos serviços de transplante de fígado da Universidade Estadual de Campinas e na Universidade Federal do Ceará

O uso de everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo em adultos na experiência de âmbito nacional é uma alternativa terapêutica eficiente para o controle da função renal, um dos eventos adversos observados pelo uso crônico de tacrolimo. Em ambos os serviços de transplante hepático, durante o acompanhamento dos pacientes pós-transplante, observou-se uma melhora da função renal, baseando nos valores de creatinina sérica e no *clearance* da creatinina.

#### 4.5 Evidências do uso de everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo encontradas na literatura

Foram encontrados na literatura 7 estudos mais relevantes que comprovaram a eficácia terapêutica do uso de everolimo no transplante hepático e, baseada nesses resultados, a ANVISA aprovou o seu uso para o transplante de fígado, começando o tratamento de everolimo 30 dias pós-



transplante. As descrições dos estudos e de seus resultados estão detalhadas na tabela anexo A e segue um breve resumo descrevendo-os.

De acordo com o artigo de Saliba et al. (13), no qual realizaram um acompanhamento de pacientes de 2 anos após o transplante hepático, 71 pacientes de 245 do grupo do everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo (EVR+rTAC) já apresentavam *clearance* de creatinina menor que 60 (MDRD4, mL/min/1,73m<sup>2</sup>) no momento da randomização, indicando um quadro de insuficiência renal. Ao longo de 2 anos, 50 pacientes com insuficiência renal continuaram sendo acompanhados e desses pacientes, 25 apresentaram *clearance* de creatinina maior ou igual a 60, representando uma melhora de 50% do quadro de insuficiência renal.

Já no grupo controle de tacrolimo, 61 pacientes de 243 apresentavam insuficiência renal e ao longo de 2 anos, 42 pacientes continuaram sendo acompanhados e 32 pacientes permaneceram com insuficiência renal (76% dos pacientes).

#### **4.6 Cálculo da Relação de Custo-Efetividade**

O estudo de Saliba et al 2013, que utilizou a terapia everolimo associada a doses reduzidas tacrolimo *versus* a monoterapia de tacrolimo, foi o mais apropriado para subsidiar esta decisão e foi escolhido para realizar a análise de custo-efetividade.

As probabilidades para os *endpoints* primários publicados foram ocorrência de rejeições, *clearance* de creatinina (MDRD4, mL/min/1,73m<sup>2</sup>), perda de enxerto e óbito. Estes dados foram coletados do artigo Saliba et al(13).

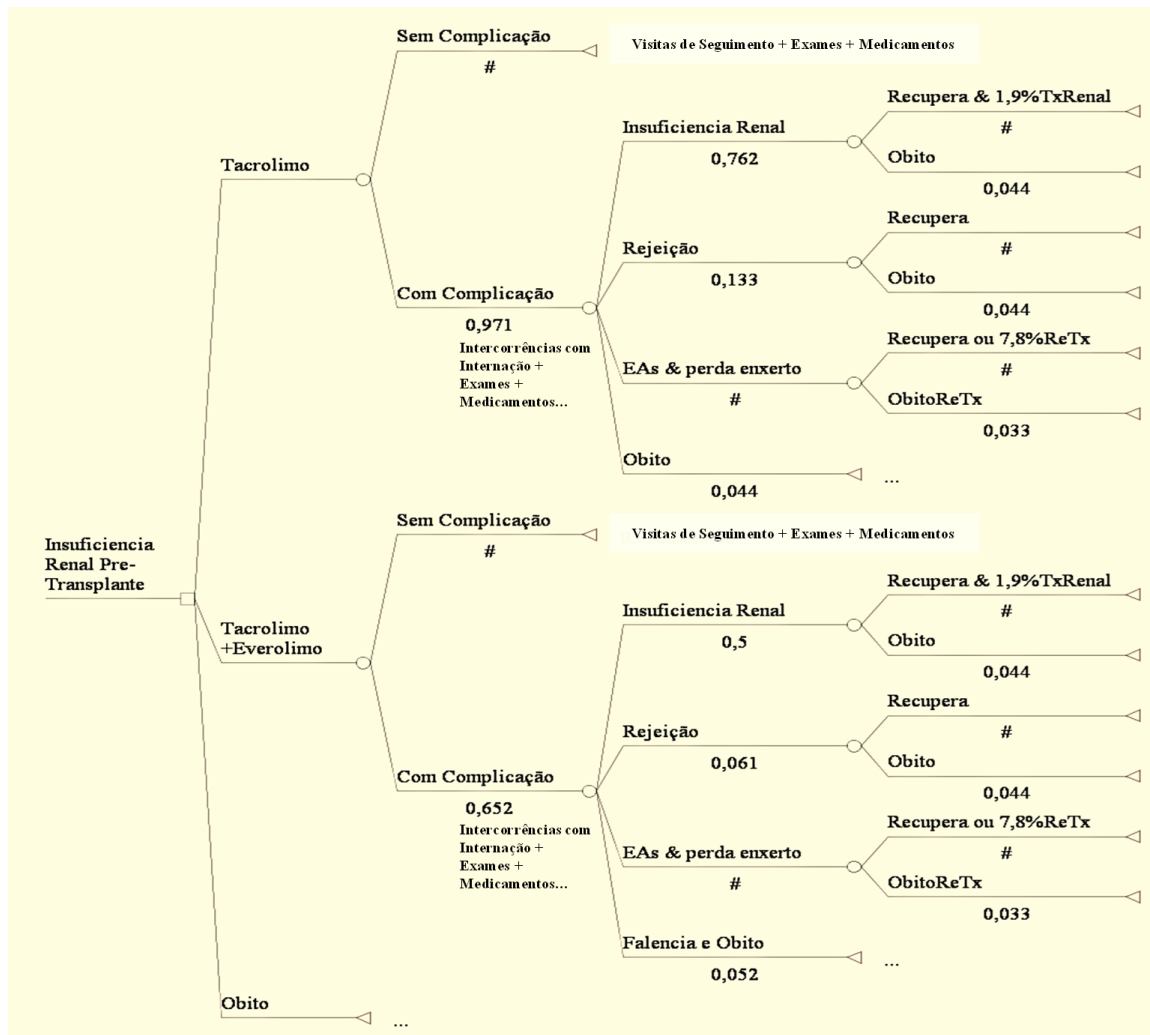
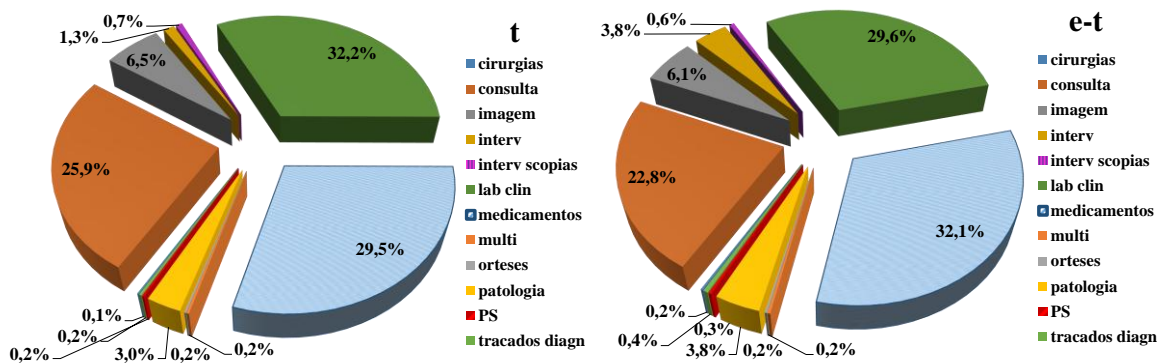


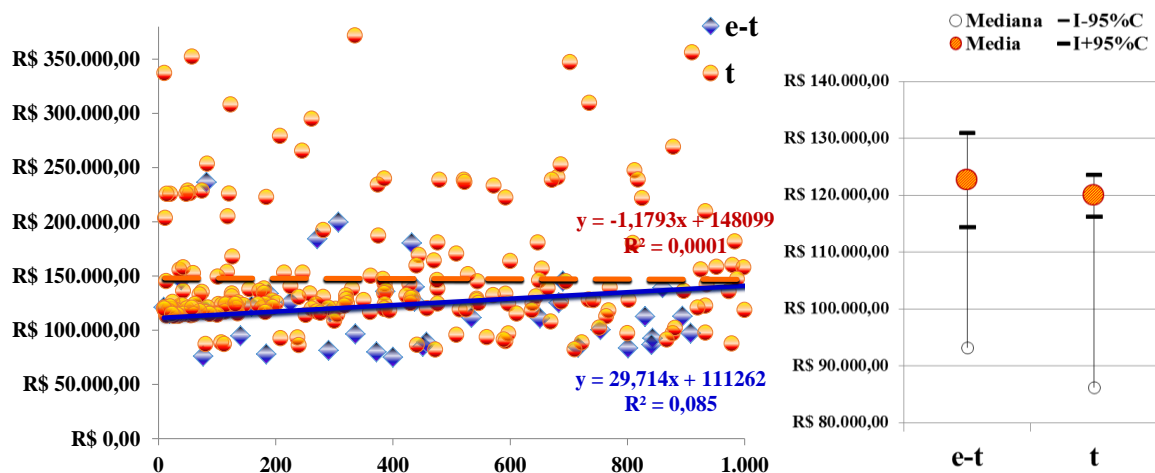
Figura 4.: Modelo de base

A Figura 5 mostra as categorias de custos observadas nos dois grupos de imunossupressão. O uso dos mTORs resulta no acréscimo relativo do valor em medicamentos de 2,6%, isto em parte reflete a compensação na redução da dose do tacrolimo e na redução do uso de micofenolato de mofetila.



**Figura 5.:Distribuição relativa das categorias de custos totais dos períodos peri- e pós-transplante por grupos.**

A Figura 6 apresenta a dispersão dos custos totais dos períodos peri- e pós-transplante nos pacientes mantidos sob imunossupressão com tacrolimo isolado em comparação com aqueles tratados com mTORs e redução da dose do tacrolimo. As linhas de tendência e respectivas equações mostram áreas que se sobrepõem próximo aos dois anos. Durante o período do primeiro ano, a constante dos custos é menor nos pacientes tratados com mTORs e redução da dose do tacrolimo, mas nestes a média  $\pm$  desvio padrão dos custos nos períodos peri- e pós-transplante foi estimada em R\$ 122.693,28  $\pm$  R\$28.421,31 (Intervalo com 95% de confiança, I95%C, de R\$ 114.440,59 a R\$ 130.945,97). Em comparação, a média  $\pm$  desvio padrão dos custos nestes períodos iniciais nos pacientes mantidos sob imunossupressão com tacrolimo isolado foi de R\$ 119.937,96  $\pm$  R\$ 39.173,77 (I95%C: R\$ 116.324,88 a R\$ 123.551,04).



**Figura 6.:Distribuição absoluta e síntese dos custos totais dos períodos peri- e pós-transplante por grupo de tratamento.**





Evidencia-se, assim, na sobreposição dos intervalos com 95% de confiança, que as médias não são significativamente diferentes. As médias, os intervalos com 95% de confiança em torno destas, bem como as medianas (indicando a faixa destes custos para cerca de 50% destes pacientes) se apresentam ser 8,5% superior no grupo com mTOR como a correlação da curva, refletindo a gravidade dos eventos adversos que motivaram sua conversão, mas ao final do segundo ano estas se igualam.

A probabilidade da distribuição dos custos nestes períodos iniciais e as respectivas distâncias às médias podem ser sintetizadas por tratamento como se apresenta na Figura 7. Notar que a dispersão dos custos totais nos pacientes tratados com mTORs, apresentada no percentil 100%, é mais variável devido à pequena amostra, mostra um acréscimo de 8,5% de custo, ou seja, o benefício líquido na curva foi de R\$ 17.543,92 ± R\$ 7.044,91 (I95%C variando: desde R\$ 3.702,98 até R\$ 31.384,87) mais custos e, embora esteja isto dentro do mesmo intervalo, apresenta alguns valores extremos.

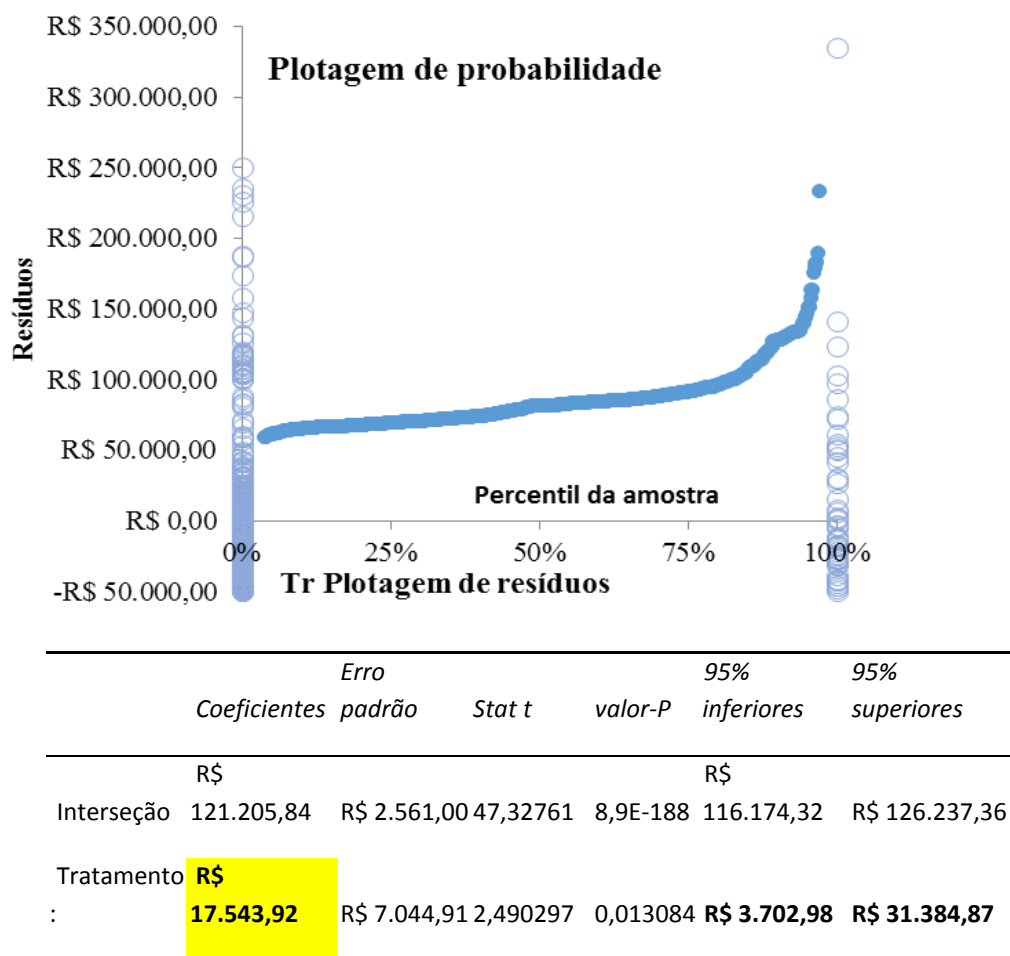


Figura 7.: Síntese da distribuição absoluta e detalhes das distâncias à média (resíduos/variabilidade em torno da média) dos custos totais nos períodos peri- e pós-transplante por grupo de tratamento.



Ao rodar o modelo de base usando estes custos diretos e os valores de ressarcimento do SUS associados às probabilidades de ocorrência de eventos adversos da literatura, assumindo-se que os pacientes que se recuperarem possuem plenas condições de saúde (Efeito/Qualidade=1) e sem condições para aqueles que forem a óbito (Efeito/Qualidade=0), observa-se que o uso da classe mTORs associado com redução de doses de inibidores da calcineurina pode ser custo-efetivo. Sobressaem os dois benefícios de efetividade ao prevenir 26,2% de mais deterioração da função renal e 7,2% maior número de rejeições, apesar de haveremos preservado as probabilidades do estudo de Saliba et al.(13) em ambas estratégias.

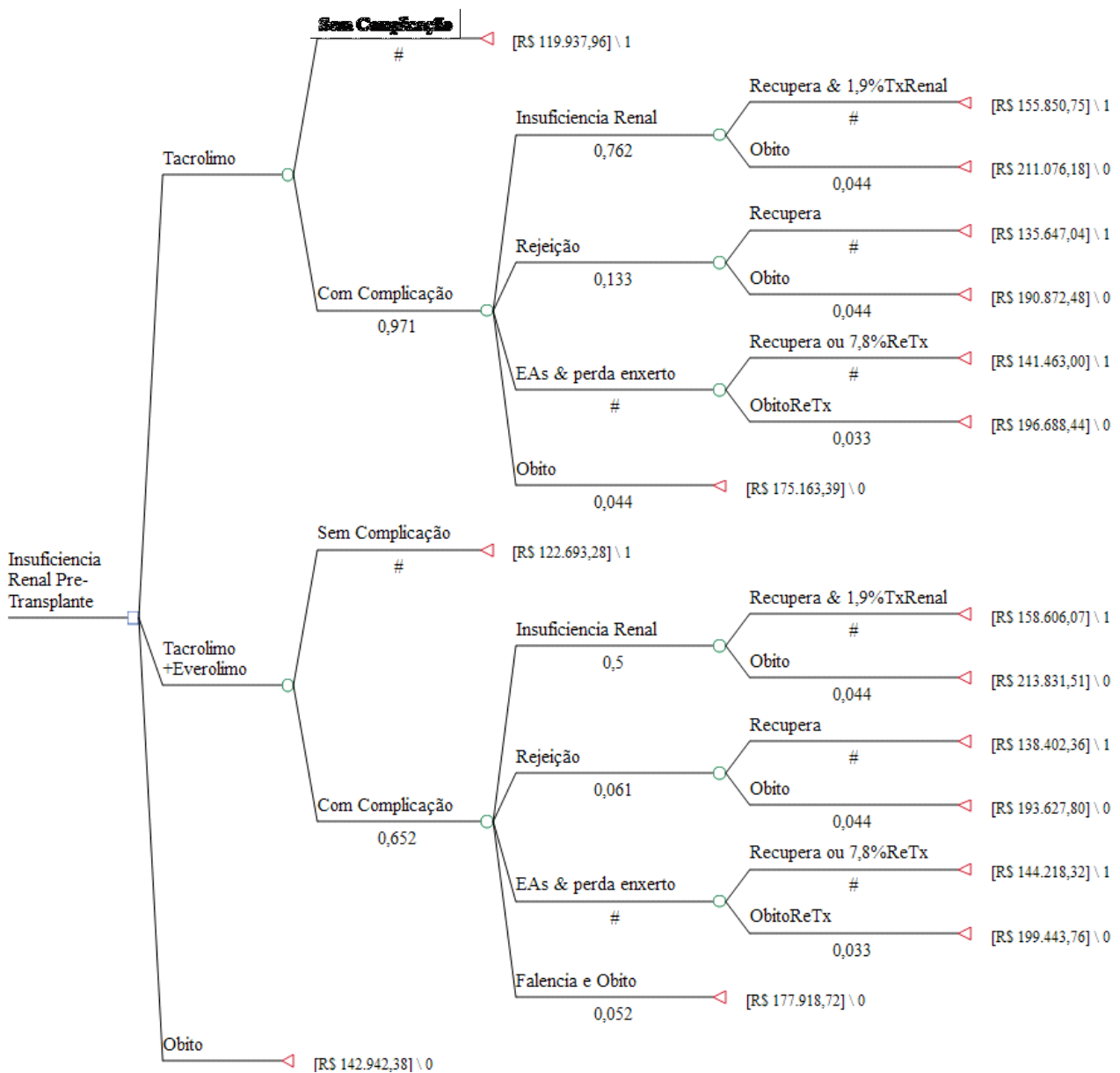
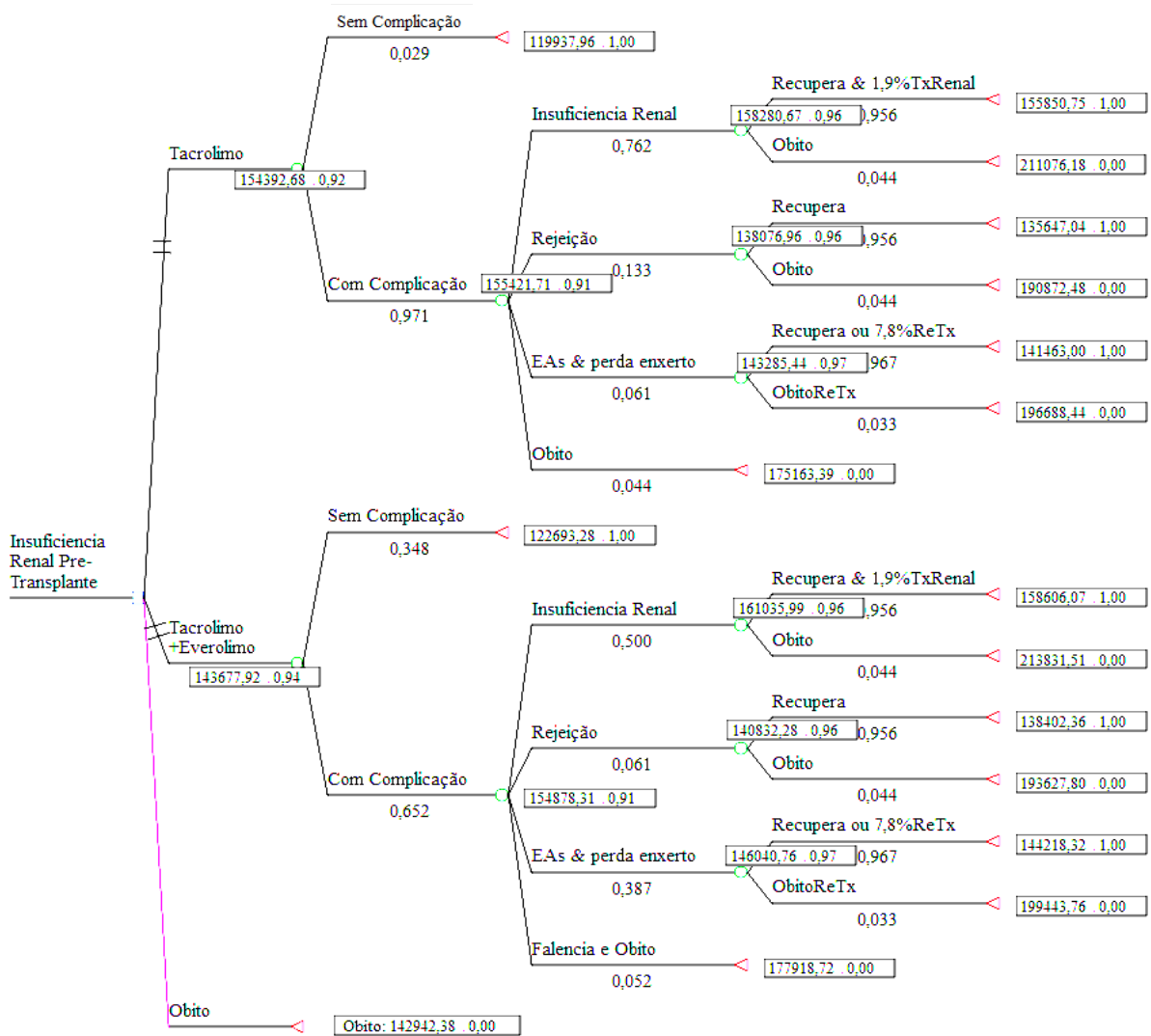
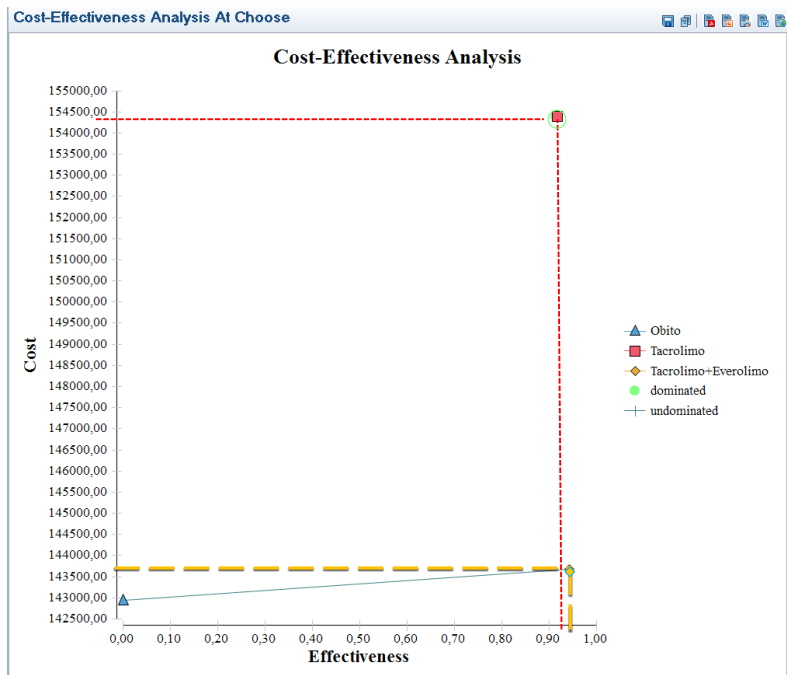


Figura 8.:Árvore de decisão com probabilidades e valores dos custos e efeitos explícitos



Evitar os 1,9% de transplantes renais e 7,8% de re-transplantes de fígado tornam esta estratégia mais custo-efetiva: pode salvar 2% mais pacientes no total dentre os pacientes com deterioração da função renal e, em total, isto permite economizar R\$ 10.714,76 no total dividido por paciente da coorte observada, como mostrado na Figura 9.





At node Tacrolimo:	
Cost =	154392,68
Eff =	0,92
At node Tacrolimo+Everolimo:	
Cost =	143677,92
Eff =	0,94
At node Obito:	
Cost =	142942,38
Eff =	0,00

**Figura 9.:Resultado da Relação em Custo-Efetividade da Árvore de decisão da Figura 8.**

Os custos estimados do uso de everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo de um paciente do transplante de fígado por ano, de acordo com as doses recomendadas na bula de everolimo e tacrolimo e nos estudos de De Simone et al 2012 e Saliba et al 2013, foram baseados nos preços da tabela de preços divulgada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento – CMED(15) (tabela 4), levando em consideração que o everolimo será inserido no tratamento após um mês do transplante hepático.

Cada comprimido de everolimo de 1 mg custa por R\$ 17,49 e cada cápsula de tacrolimo de 1 mg por R\$ 3,35, de 5 mg por R\$ 16,75 e o frasco-ampola de 0,5 mg por R\$ 12,89, de acordo com a tabela 4, acarretando em um custo medicamentoso adicional de R\$ 534,60 por paciente no primeiro ano e de R\$ 1.117,18 nos dois primeiros anos, por paciente transplantado, considerando o preço da Fundação para o Remédio Popular (FURP).



**Tabela 4.: Custo estimado SUS do uso de everolimo associado a doses reduzidas de tacrolimo de um paciente por ano, baseado nas doses recomendadas na bula e nos estudos de De Simone et al 2012 e Saliba et al 2013.**

	Doses	Posologia	Forma		Preço –		Preço após	
			Farmacêutica	SUS	Preço/mês	Preço/ano	segundo ano	Preço em 2 anos
<b>Tacrolimo</b>								
<b>mono</b>	5 a 20 ng/mL	2x 5mg	1 mg	R\$ 3,35	R\$ 1.005,00	R\$ 16.700,40		R\$ 33.400,80
	0,1 a 0,15 mg/kg/d	2x 5mg	5mg	R\$ 16,75	R\$ 1.005,00			
	70 kg ~ 10,5 mg/d	1 X 0,5mg	0,5mg	R\$ 12,89	R\$ 386,70	R\$ 16.700,40		
<b>FURP</b>								
<b>Everolimo</b>	1 mg - 3-8 ng/mL	2x 1 mg	1 mg	R\$14,21	R\$ 852,60	R\$ 17.235,00	R\$ 17283,6	R\$ 34.518,60
<b>Tacrolimo</b>								
<b>reduzido</b>	3-5 ng/mL	2x1,25 mg	1 mg	R\$ 3,35	R\$ 201,00			
		1 X 0,5mg	0,5mg	R\$ 12,89	R\$ 386,70			
<b>Diferença EVR+rTAC X TAC</b>						<b>R\$ 534,60</b>		<b>R\$ 1.117,80</b>
<b>NOVARTIS</b>								
<b>Everolimo</b>	1 mg - 3-8 ng/mL	2x 1 mg	1 mg	R\$ 21,86	R\$ 1.311,60	R\$ 21.897,30	R\$ 22791,6	R\$ 44.688,90
<b>Tacrolimo</b>								
<b>reduzido</b>	3-5 ng/mL	2x1,25 mg	1 mg	R\$ 3,35	R\$ 201,00			
	dose reduzida							
	(1/4) ~ 2,525 mg/d	1 X 0,5mg	0,5mg	R\$ 12,89	R\$ 386,70			
<b>Diferença EVR+rTAC X TAC</b>						<b>R\$ 5.196,90</b>		<b>R\$ 11.288,10</b>

Pacientes pós-transplante hepático necessitam de acompanhamento ambulatorial para, principalmente, analisar a função renal, decorrente uso crônico de inibidores de calcineurina. Além do custo do tratamento da terapia de imunossupressão, com as complicações renais agravadas pelo uso



crônico do tacrolimo, há um custo adicional para cada tratamento da insuficiência renal aguda ou crônica, sessões de hemodiálise e, em casos mais graves, transplante renal.

De acordo com os dados obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos (SIGTAP – Tabela SUS), o custo de tratamento de insuficiência renal aguda/crônica, custo da hemodiálise e o custo de um transplante de rim utilizando o órgão de um doador falecido estão descritos nas tabelas 5 e 6.

**Tabela 5. Dados dos custos do tratamento de insuficiência renal e diálise – SUS.**

<b>Procedimentos – SUS – SIGTAP</b>	<b>Valor (R\$)</b>
Tratamento de intercorrência em paciente renal crônico sob tratamento dialítico (por dia)	80,77
Tratamento de insuficiência renal aguda	246,89
Tratamento de insuficiência renal crônica	449,65
Hemodiálise (sessão)	179,03
Hemodiálise contínua	265,41

**Tabela 6. Procedimentos – SUS para transplante de rim, segundo dados da tabela SIGTAP**

<b>Procedimentos – SUS- SIGTAP – Transplante de rim</b>	<b>Valor (R\$)</b>
Avaliação do possível doador falecido de órgãos para transplantes	215,00
Identificação de doador falecido de rim	700,00
Identificação de receptor de rim	350,00
Avaliação de reatividade contra painel-classe I ou classe II	180,00
Exames de pacientes em lista de espera para transplantes	340,20
Exame complementar para diagnóstico de morte encefálica	600,00
Auto-prova cruzada em receptor de rim (auto cross-match)	45,51
Provas cruzadas em doador falecido (cross match)	600,00
Sorologia de possível doador de órgão	372,00
Tipagem sanguínea ABO e outros exames hematológicos em possível doador de órgãos	15,00
Exames para inclusão em lista de candidatos a transplante de pâncreas, pulmão ou rim	1.165,11
Biopsia e exame anatomo-citopatológico em paciente transplantado	70,00
Internação na Unidade de Terapia Intensiva adulto (UTI III)*	1.524,89
Coleta de sangue em hemocentro p/ exames de histocompatibilidade (cadastro de doador no redome)	27,50
Contagem de cd4/cd3 em paciente transplantado	150,00
Exames de radiologia em paciente transplantado	50,00



<b>Procedimentos – SUS- SIGTAP – Transplante de rim</b>	<b>Valor (R\$)</b>
Exames microbiológicos em paciente transplantado	30,00
Sorologia em paciente transplantado	20,00
Ultrassonografia de órgão transplantado	24,00
Avaliação clínica de morte encefálica em maior de 2 anos	215,00
Manutenção hemodinâmica de possível doador e taxa de sala p/ retirada de órgãos	900,00
Retirada uni / bilateral de rim (para transplante) - doador falecido	1.170,00
Coordenação de sala cirúrgica p/ retirada de órgãos e tecidos p/ transplante	400,00
Deslocamento interestadual de equipe profissional p/ retirada de órgãos	900,00
Deslocamento de equipe profissional p/ retirada de órgãos - intermunicipal	450,00
Diária de unidade de terapia intensiva de provável doador de órgãos	508,63
Entrevista familiar p/ doação de órgãos de doadores em morte encefálica	420,00
Captação de órgão efetivamente transplantado	260,00
Acompanhamento de paciente no pré transplante de rim	135,00
Transplante de rim (órgão de doador falecido)	27.622,67
Acompanhamento de pacientes pós-transplante de órgãos	135,00
Dosagem de tacrolimo (em paciente transplantado)	104,66
Tratamento de intercorrência pós-transplante de rim – pós-transplante crítico	118,05
<b>Total</b>	<b>39.818,22</b>

\*valor considerando 3 dias de internação

A probabilidade conjunta de ter insuficiência renal: 39,8% da coorte, ao ser tratado com tacrolimo isolado é de 76,2% desenvolver mais complicações renais agravadas pelo uso crônico do tacrolimo(13), resulta em 30,3% dos pacientes com esta complicação. Entre estes, existe necessidade de *Tratamento de insuficiência renal aguda* a R\$ 246,89 no primeiro evento, onde ao menos 50%(13) necessitarão de *tratamentos de insuficiência renal crônica* a R\$ 449,65 e estes são mantidos sob terapia com *diálise* a R\$ 80,77 03 vezes por semana nas 52 semanas ao ano, resultando no gasto adicional de R\$ 13.746,36 por ano ( $R\$ 246,89 + 2 * R\$ 449,65 + R\$ 80,77 * 3 * 52 = R\$ 13.746,36$ ).

No *dataset* público do DATASUS (Tabela 1.) 525 pacientes foram submetidos aos transplantes de fígado em 2014. Ao aplicar a probabilidade conjunta de 30,3% dos pacientes possam ter insuficiência renal e a respectiva estimativa para tratamento de R\$ 13.746,36 por ano, o custo anual adicional se eleva à R\$ 2.188.693,56 (160 pacientes X R\$ 13.746,36= R\$ 2.188.693,56). Em comparação, o custo medicamentoso adicional por paciente transplantado ao acrescentar mTORs é de R\$ 534,60 por paciente no primeiro ano e de R\$ 1.117,18 nos dois primeiros anos, considerando o preço da Fundação para o Remédio Popular (FURP). Para 160 pacientes, portanto, o custo anual medicamentoso adicional



seria de R\$ 85.118,90 no primeiro ano e de R\$ 177.877,29 nos dois primeiros anos. Esta margem de diferença de  $R\$ 2.010.816,27/160=R\$ 12.629,18$  ao absorver os custos daqueles 1,9% (3 pacientes) que necessitaram transplante renal e dos 3,3% (N=5/160) que foram a óbito, é que resulta na estimativa média ponderada de economia de R\$ 10.714,76 quando se considera o total dividido por paciente da coorte observada, como apresentado na Figura 9. Isto torna esta análise em custo-minimização caso os valores de preço da Fundação para o Remédio Popular (FURP) sejam mantidos.

Para testar estas contas construiu-se um modelo de Markov no *software TreeAge™* mantendo as probabilidades acima descritas e utilizando os custos da Tabela 1. com os dados do DATASUS.

Procedimento	Ressarcimento	N= / memória de cálculo	Valor estimado
• TRANSPLANTE FIGADO	DE R\$ 51.360.000,00	525	R\$ 97.828,57
• SEGUIMENTO PÓS-Tx	R\$ 1.956.814,92	355	R\$ 5.512,15
• EVEROLIMO+TAC	R\$ 5512,15 +	R\$ 17.235,00 (valor do medicamento/ano)=	R\$ 22.747,15
• TACROLIMO MONO	R\$ 5512,15 +	R\$ 13.978,08 (valor do medicamento/ano)=	R\$ 19.490,23
• INSUFICIÊNCIA RENAL	R\$ 246,89 (tr.Clinico)+ 2*R\$ 449,65(tr. Crônicos)+ R\$ 80,77*3*52 (diálise)=		R\$ 13.746,36
• TRANSPLANTE RENAL	R\$ 39.818,22	$0,019*39818,22+(1-0,019)*13746,36=$	R\$ 14.241,73
• RE-TRANSPLANTE FIGADO	DE R\$ 97.828,57	$0,078*97828,57+(1-0,078)*5512,15=$	R\$ 12.712,84
• REJEITA		Pulsoterapia=	R\$ 1.270,00

Ambos os braços foram povoados com estes mesmos valores.

O primeiro teste está apresentado na Figura 10. Com a árvore assim povoada a rodada simples calculou o valor quando todos os pacientes estão atribuídos ao braço com tacrolimo. Isto resultou no custo médio de R\$ 12.562,62 por paciente por ano.



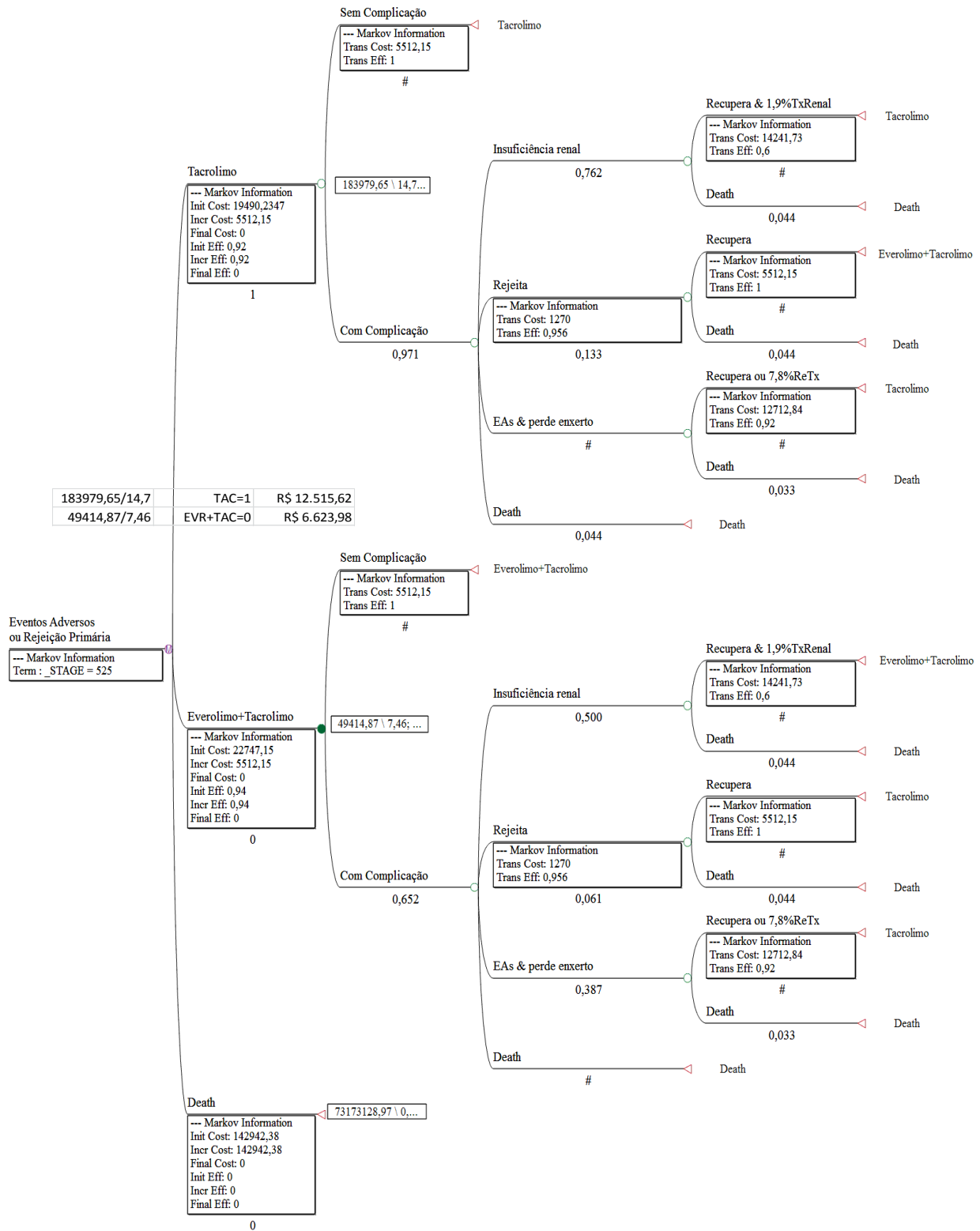


Figura 10.:Resultado do Custo e Efetividade da Árvore de Markov com 100% Tacrolimo.



Na segunda rodada simulou-se que todos os pacientes estivessem tratados com a alternativa para verificar o impacto em custos e efeitos da diferença provocada pelo aumento do preço do everolimo, ver Figura 11. Observou-se, assim, persistir o custo médio de R\$ 6.623,98 por paciente por ano, um valor 42% inferior aos R\$ 11.506,88 ou 47% menos que quando 100% tratados com tacrolimo, R\$ 12.562,62.

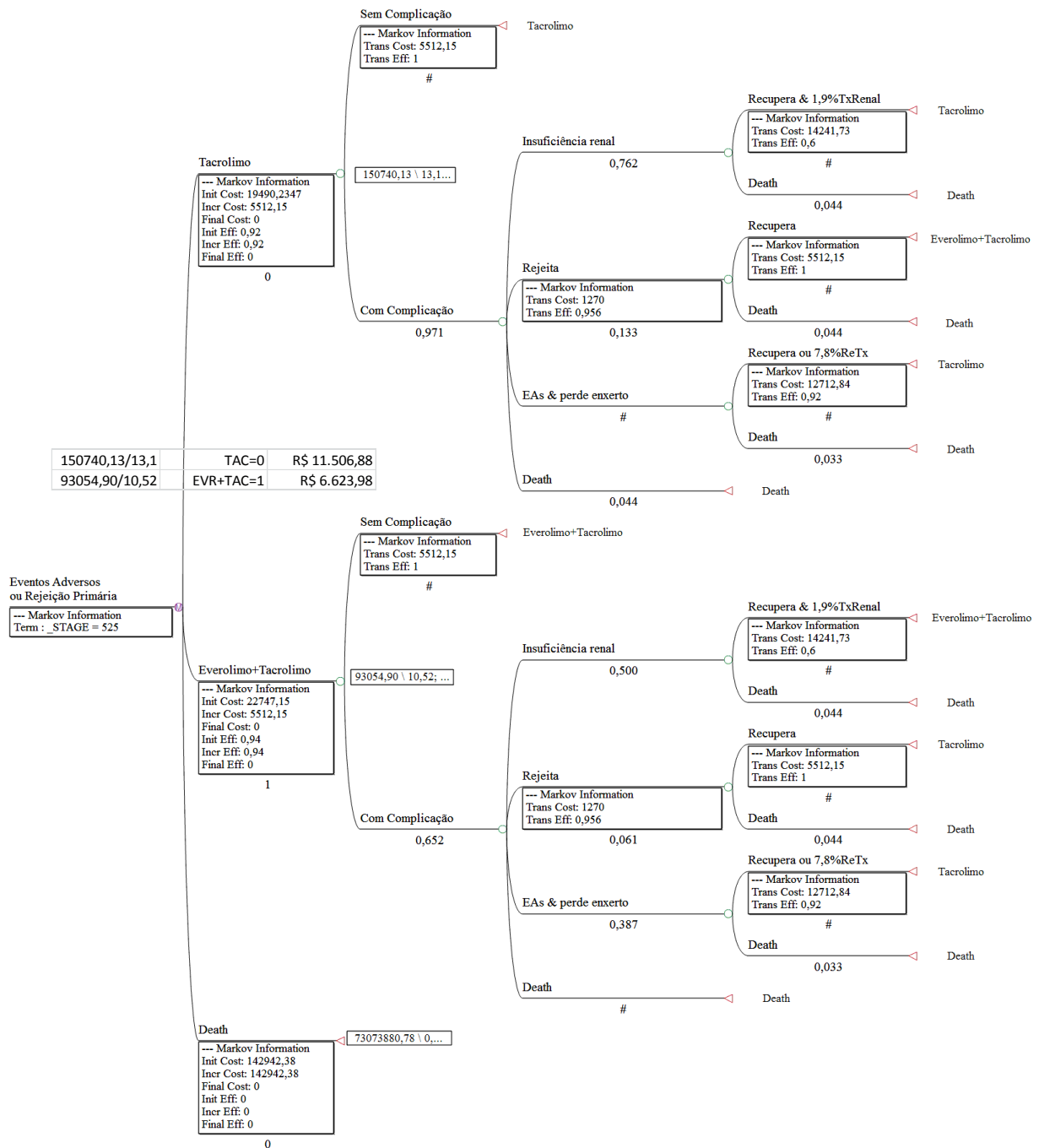


Figura 11.:Resultado do Custo e Efetividade da Árvore de Markov com 100% Everolimo.



Na sequência, verificou-se o impacto orçamentário da presente proposta: utilizar o everolimo associado à doses reduzidas do tacrolimo apenas nos 50% dos pacientes que apresentam disfunção renal. Isto resultou no custo médio de seguimento anual de R\$ 7.923,79, por paciente por ano, um valor 34% inferior aos R\$ 12.040,28 para os demais 50% tratados com tacrolimo, ou 37% menos que quando 100% tratados com tacrolimo, R\$ 12.562,62.

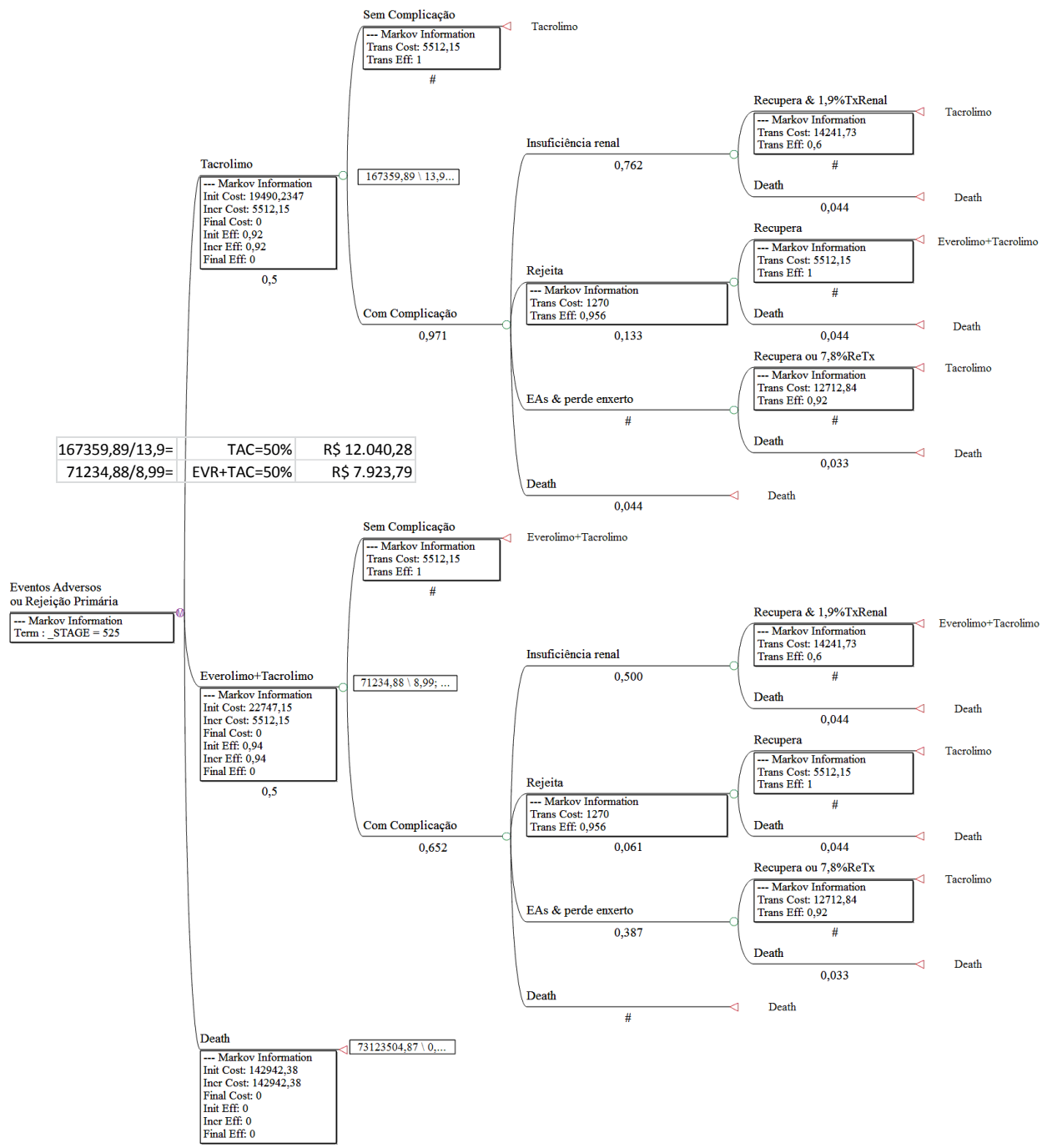
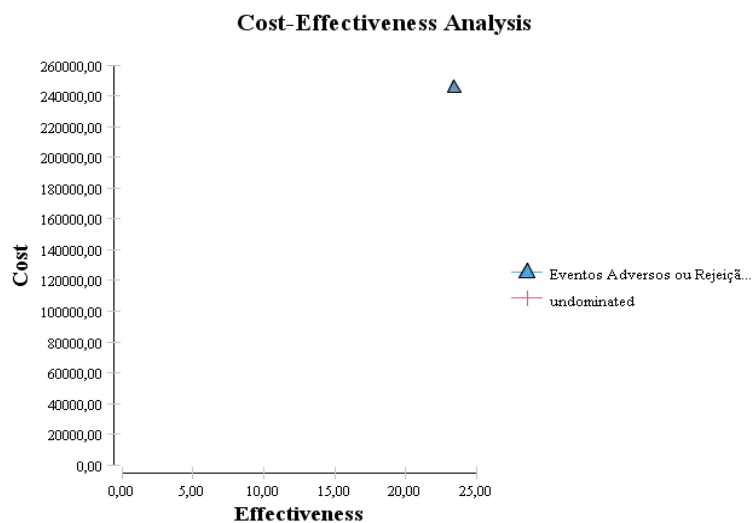


Figura 12. Resultado do Custo e Efetividade da Árvore de Markov com 50% Everolimo.



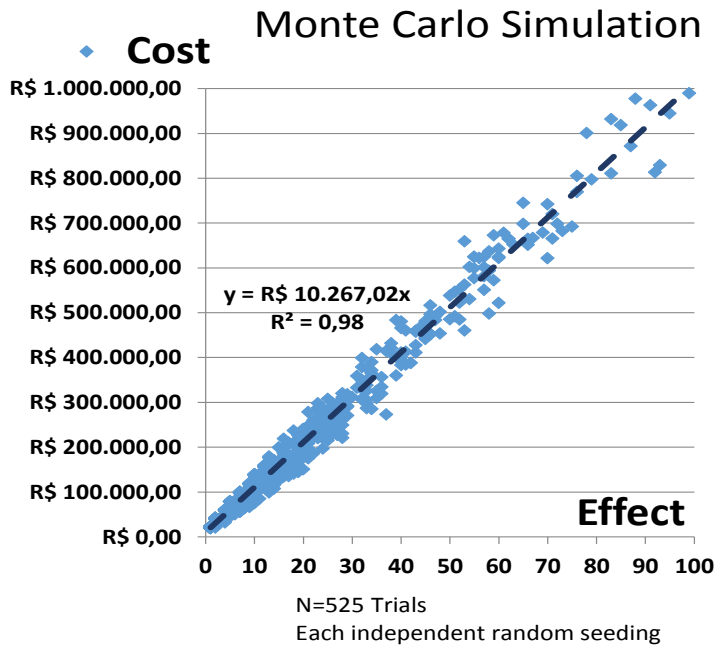
A relação de custo-efetividade resultante da árvore 12 mostra uma vantagem econômica de maior efetividade de prevenir deterioração destes pacientes fragilizados por insuficiência renal ou complicações graves.

Nesta análise de Monte Carlo para os 525 potenciais pacientes observa-se que esta estratégia proposta permite economizar R\$ 245.342,45±R\$ 228929,25 de maneira consistente e significativa (intervalo com 95% de confiança de R\$ 19.490,23 até R\$ 900.699,13) frente ao benefício de mais 23 pacientes livres de deterioração por insuficiência renal ou complicações graves.



**Figura 13. Relação de Custo-Efetividade da Árvore de Markov com 50% Everolimo.**

Na microsimulação de impacto orçamentário para os 525 potenciais pacientes, introduzindo-se valores aleatórios independentes em cada rodada, *seeding*, evidencia-se forte correlação entre benefício e economias, e o custo médio de seguimento anual de R\$ 10.267,02 por paciente livre de complicações graves por ano. Este valor é 18% inferior aos R\$ 12.562,62 quando 100% tratados só com tacrolimo.



**Figura 14. Regressão entre Custos e Efetividade por microsimulação da Árvore de Markov com 50% Everolimo**

#### 4.7 Cálculo do Impacto Orçamentário

O cálculo do impacto orçamentário da incorporação do Everolimo associado à dose reduzida de Tacrolimo em transplantes hepáticos no SUS foi feito em duas partes, primeiro calculou-se o gasto adicional decorrente da compra do Everolimo. Em seguida foi calculada a diminuição de gastos decorrentes da redução de dose do Tacrolimo.

A população elegível para tratamento foi calculada da seguinte forma: foi levantada a quantidade de transplantes feitos pelo SUS de 1998 a 2014, neste período foi observada uma taxa de aumento no número de transplantes de aproximadamente 5% ao ano, que foi utilizada para estimar o número de transplantes entre os anos de 2015 e 2019, conforme observado na tabela 7.

Em seguida, foi estimado o número de pacientes que permanecem vivos após o transplante. As taxas de sobrevivência dos pacientes (ano 1 a 10) foram extraídas do artigo: Evolution of Liver Transplantation in Europe: 28eporto f the European Liver Transplant Registry<sup>16</sup>. As taxas resultaram nos valores descritos na tabela 8, com auxílio do programa GraphData 1.0. Como os pontos 2 e 8 não foram localizados pelo programa, obteve-se a média entre a taxa do ano anterior e subsequente, por exemplo: para o ano 2 utilizou-se  $(75+70/2=72,5)$ .



Para os anos 11 a 16, a taxa de sobrevida foi obtida a partir de: Long-term outcome of 'long-term liver transplant survivors' 17 – 11 anos = 98%; 13 anos = 94%; 15 anos = 87% e 16anos = 84% (esses percentuais correspondem a população que sobreviveu a 10 anos. Ou seja 98% da população que sobreviveu 10 anos, então 98% foi multiplicado pela taxa de 10 anos (exemplo:  $59 * 0,98 = 57,82\%$ ). Para os anos 12 e 14 não havia percentual no artigo, assim, foi admitida média do ano anterior e subsequente.

**Tabela 7. Número de transplantes hepáticos realizados entre 1998 e 2014, e estimativa entre 2015 e 2019.**

Ano	0505020050 TRANSPLANTE DE FÍGADO (ORGAO DE DOADOR FALECIDO)	0505020068 TRANSPLANTE DE FÍGADO (ORGAO DE DOADOR VIVO)	Total
1998	158	-	158
1999	247	-	247
2000	317	-	317
2001	374	-	374
2002	418	-	418
2003	482	-	482
2004	618	-	618
2005	630	-	630
2006	625	-	625
2007	741	-	741
2008	869	83	952
2009	1.101	80	1.181
2010	1.114	72	1.186
2011	1.212	91	1.303
2012	1.278	76	1.354
2013	1.383	89	1.472
2014	1440	98	1.538
2015	Considerando um crescimento de 5% anual		1.615
2016			1.696
2017			1.780
2018			1.869
2019			1.963



**Tabela 8. Taxas de sobrevida de pacientes transplantados.**

Anos pós-transplante e taxa de sobrevida %	Taxa de sobrevida
1 ano após TXF (75%)	0,75
2 anos após TXF (73%)	0,73
3 anos após TXF (70%)	0,70
4 anos após TXF (67%)	0,67
5 anos após TXF (65%)	0,65
6 anos após TXF (64%)	0,64
7 anos após TXF (62%)	0,62
8 anos após TXF (61%)	0,61
9 anos após TXF (60%)	0,60
10 anos após TXF (59%)	0,59
11 anos após TXF [98% da pop. 10 anos (57,82%)]	0,58
12 anos após TXF [96% da pop. 10 anos (56,65%)]	0,57
13 anos após TXF [94% da pop. 10 anos (55,46%)]	0,55
14 anos após TXF [90,5% da pop. 10 anos (53,40%)]	0,53
15 anos após TXF [87% da pop.10 anos (51,33%)]	0,51
16 anos após TXF [84% da pop. 10 anos (49,56%)]	0,50

**Dados de custo e posologia:** O preço do Everolimo considerado está de acordo com os valores acordados para compra pelo Ministério da Saúde, levando em conta uma redução de preço anual, conforme apresentado na tabela 9, esses dados foram obtidos com a equipe de gestão de contratos no Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE). O preço do Tacrolimo foi considerado o valor referente à última compra do Ministério da Saúde, apresentado na tabela 10.

**Tabela 9. Preço do Everolimo comprimido utilizado no impacto orçamentário**

Medicamento	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Everolimo 0,5mg	R\$ 6,43	R\$ 6,11	R\$ 5,80	R\$ 5,51	R\$ 5,24	R\$ 4,98
Everolimo 0,75mg	R\$ 9,65	R\$ 9,17	R\$ 8,71	R\$ 8,28	R\$ 7,86	R\$ 7,47
Everolimo 1mg	R\$ 12,86	R\$ 12,22	R\$ 11,61	R\$ 11,03	R\$ 10,47	R\$ 9,95

**Tabela 10. Preço do Tacrolimo cápsula utilizado no impacto orçamentário**

Apresentação	Preço
Tacrolimo 1mg	R\$ 2,28
Tacrolimo 5mg	R\$ 11,17



A posologia do Everolimo considerada foi de 1 mg duas vezes ao dia, conforme a bula do medicamento. Já para o Tacrolimo a posologia considerada quando utilizado em monoterapia foi de 11mg ao dia, quando utilizado em combinação com o Everolimo a dose considerada foi reduzida para 3mg ao dia.

**Resultados:** Utilizando os parâmetros e pressupostos descritos acima foi calculado o gasto adicional do SUS com a aquisição do Everolimo, a economia gerada pela redução de dose do Tacrolimo e o impacto final da incorporação. Foram delineados dois cenários com diferentes porcentagens de pacientes transplantados que migram para a terapia combinada, no primeiro cenário essa porcentagem é de 80% e no segundo de 50%. Os resultados obtidos estão presentes nas tabelas 11 a 16.

**Tabela 11. Gasto com Everolimo considerando a migração de 80% dos pacientes**

Ano	Pacientes elegíveis	Gasto anual/paciente	Gasto total
2015	6968	R\$ 9.089,45	R\$ 63.335.287,60
2016	7650	R\$ 8.634,98	R\$ 66.054.143,01
2017	8335	R\$ 8.203,23	R\$ 68.375.562,70
2018	9032	R\$ 7.793,07	R\$ 70.387.008,24
2019	9725	R\$ 7.403,41	R\$ 71.994.791,25
<b>Total</b>			R\$ 340.146.792,79

**Tabela 12. Gasto com Everolimo considerando a migração de 50% dos pacientes**

Ano	Pacientes elegíveis	Gasto anual/paciente	Gasto total
2015	4355	R\$ 9.089,45	R\$ 39.584.554,75
2016	4781	R\$ 8.634,98	R\$ 41.283.839,38
2017	5210	R\$ 8.203,23	R\$ 42.734.726,69
2018	5645	R\$ 7.793,07	R\$ 43.991.880,15
2019	6078	R\$ 7.403,41	R\$ 44.996.744,53
<b>Total</b>			R\$ 212.591.745,49

**Tabela 13. Redução de gastos com Tacrolimo considerando a migração de 80% dos pacientes**

Ano	Pacientes elegíveis	Gasto em monoterapia	Gasto em terapia combinada	Economia total
2015	6968	R\$ 61.758.777,60	R\$ 17.158.003,20	R\$ 44.600.774,40
2016	7650	R\$ 67.799.934,72	R\$ 18.836.375,04	R\$ 48.963.559,68
2017	8335	R\$ 73.876.544,64	R\$ 20.524.596,48	R\$ 53.351.948,16
2018	9032	R\$ 80.052.422,40	R\$ 22.240.396,80	R\$ 57.812.025,60
2019	9725	R\$ 86.190.558,64	R\$ 23.945.711,66	R\$ 62.244.846,98
<b>Total</b>		R\$ 369.678.238,00	R\$ 102.705.083,18	R\$ 266.973.154,82





**Tabela 14. Redução de gastos com Tacrolimo considerando a migração de 50% dos pacientes**

Ano	Pacientes elegíveis	Gasto em monoterapia	Gasto em terapia combinada	Economia total
2015	4355	R\$ 38.599.236,00	R\$ 10.723.752,00	R\$ 27.875.484,00
2016	4781	R\$ 42.374.959,20	R\$ 11.772.734,40	R\$ 30.602.224,80
2017	5210	R\$ 46.172.840,40	R\$ 12.827.872,80	R\$ 33.344.967,60
2018	5645	R\$ 50.032.764,00	R\$ 13.900.248,00	R\$ 36.132.516,00
2019	6078	R\$ 53.869.099,15	R\$ 14.966.069,79	R\$ 38.903.029,36
<b>Total</b>		R\$ 231.048.898,75	R\$ 64.190.676,99	R\$ 166.858.221,76

**Tabela 15. Impacto final da incorporação considerando a migração de 80% dos pacientes**

Ano	Pacientes elegíveis	Gasto com Everolimo	Economia com Tacrolimo	Impacto final
2015	6968	R\$ 63.335.287,60	R\$ 44.600.774,40	R\$ 18.734.513,20
2016	7650	R\$ 66.054.143,01	R\$ 48.963.559,68	R\$ 17.090.583,33
2017	8335	R\$ 68.375.562,70	R\$ 53.351.948,16	R\$ 15.023.614,54
2018	9032	R\$ 70.387.008,24	R\$ 57.812.025,60	R\$ 12.574.982,64
2019	9725	R\$ 71.994.791,25	R\$ 62.244.846,98	R\$ 9.749.944,27
<b>Total</b>		R\$ 340.146.792,79	R\$ 266.973.154,82	R\$ 73.173.637,97

**Tabela 16. Impacto final da incorporação considerando a migração de 50% dos pacientes**

Ano	Pacientes elegíveis	Gasto com Everolimo	Economia com Tacrolimo	Impacto final
2015	4355	R\$ 39.584.554,75	R\$ 27.875.484,00	R\$ 11.709.070,75
2016	4781	R\$ 41.283.839,38	R\$ 30.602.224,80	R\$ 10.681.614,58
2017	5210	R\$ 42.734.726,69	R\$ 33.344.967,60	R\$ 9.389.759,08
2018	5645	R\$ 43.991.880,15	R\$ 36.132.516,00	R\$ 7.859.364,15
2019	6078	R\$ 44.996.744,53	R\$ 38.903.029,36	R\$ 6.093.715,17
<b>Total</b>		R\$ 212.591.745,49	R\$ 166.858.221,76	R\$ 45.733.523,73

Com isso, conclui-se que a incorporação da terapia combinada de Everolimo com a dose reduzida de Tacrolimo geraria um impacto orçamentário entre aproximadamente R\$ 11 milhões e R\$ 18 milhões no primeiro ano, e entre R\$ 45 milhões e R\$ 73 milhões ao longo dos próximos 5 anos.



## 5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Atualmente a imunossupressão padrão pós-transplante hepático é realizada com uso crônico de inibidores de calcineurina (tacrolimo) associado a corticosteroides. No entanto, o uso prolongado desses inibidores acarreta efeitos neurotóxicos e nefrotóxicos importantes nos pacientes. A eficácia do everolimo associado à dose reduzida de inibidores de calcineurina está relacionada à preservação do enxerto, à preservação da função renal e à diminuição de episódios de rejeição. A proposta de incorporação é que a associação de everolimo e tacrolimo seja utilizada em pacientes adultos que apresentem insuficiência renal.

Assim, os membros da CONITEC presentes na 35ª reunião, realizada nos dias 6 e 7 de maio de 2015, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do everolimo para imunossupressão em transplante hepático em adultos. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.

## 6. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 28/05/2015 e 18/06/2015. Foram recebidas 24 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 174, que tratou da demanda de incorporação do everolimo para imunossupressão em transplante hepático em adultos.

Do total das contribuições, 15 contribuições foram provenientes do formulário específico para pacientes e 9 do formulário geral. Todas as contribuições foram a favor da incorporação do everolimo. 40% dos pacientes que enviaram contribuições já usaram o medicamento e relataram, entre outras, que: o “everolimo substitui o tacrolimus devido a nefrotoxicidade, em rejeição aguda ou crônica para aumentar a imunossupressão associado ao tacrolimus”; “o everolimo realiza a imunossupressão hepática sem apresentar efeitos colaterais e que controla da rejeição ao enxerto hepático sem prejuízo à função renal”. Foram também declarados efeitos negativos como: proteinúria, dislipidemia, edema de membros inferiores, aumento de colesterol e triglicérides. Não foram apresentadas novas evidências científicas sobre o tema.



## 7. DELIBERAÇÃO FINAL

A CONITEC, na presença dos membros, deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação do medicamento everolimo para imunossupressão em transplante hepático em adultos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 136/2015.

## 8. DECISÃO

### PORTARIA Nº 51, DE 29 DE SETEMBRO DE 2015

Torna pública a decisão de incorporar o everolimo para imunossupressão em transplante hepático em adultos no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o everolimo para imunossupressão em transplante hepático em adultos no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre a tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LUIZ ARMANDO ERTHAL  
Substituto

**Publicada no DOU nº 187, pág. 71, de 30/09/2015.**



## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Levy G, Schmidli H, Punch J, Tuttle-newhall E, Mayer D, Neuhaus P, et al. Safety, tolerability, and efficacy of everolimo in De Novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. *Liver Transplant*. 2006;12:1640–8.
2. David-Neto E. Registro Brasileiro de Transplantes - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. 2014.
3. Central de Transplantes do Governo do Estado de São Paulo [Internet]. [cited 2015 Jan 22]. Available from: <http://ctxses.saude.sp.gov.br/IndexEquipe.aspx#>
4. Fígado TDE, Nacif LS, Andraus W, Martino RB, Santos VR, Pinheiro RS, et al. Artigo Original ADOÇÃO DO ESCORE MELD AUMENTOU NÚMERO DE TRANSPLANTES DE FÍGADO. 2014;27(3):201–3.
5. Grattagliano I, Ubaldi E, Bonfrate L, Portincasa P. Management of liver cirrhosis between primary care and specialists. *World J Gastroenterol*. 2011;17(18):2273–82.
6. Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil. Taxa de mortalidade por Ano de competência segundo Procedimento; Procedimento: TRANSPLANTE DE FÍGADO [Internet]. [cited 2015 Jan 22]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br>
7. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: A disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transplant*. 2004;10(7):886–97.
8. Oberbauer R. Protocol conversion from a calcineurin inhibitor based therapy to sirolimus. *Transplantation*. 2009;87(8):S7–10.
9. Klintmalm GB. A comparison of tacrolimo (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. *The New England journal of medicine*. 1994 p. 1110–5.
10. Paul LC, De Fijter JH. Cyclosporine-induced renal dysfunction. *Transplant Proc*. 2004;36:224–8.
11. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349:931–40.
12. Ganschow R, Pollok J-M, Jankofsky M, Junge G. The role of everolimo in liver transplantation. *Clin Exp Gastroenterol* [Internet]. 2014 Jan;7:329–43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4159129&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>



13. Saliba F, De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimo: results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant* [Internet]. 2013 Jul;13(7):1734–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23714399>
14. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, et al. Everolimo with reduced tacrolimo improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 Sep 25];12(11):3008–20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3533764&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Portal da ANVISA - Lista de Preços de Medicamentos - CMED [Internet]. [cited 2015 Feb 25]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>
16. Adam, R., McMaster, P., O'Grady, J. G., Castaing, D., Klempnauer, J. L., Jamieson, N., Neuhaus, P., Lerut, J., Salizzoni, M., Pollard, S., Muhlbacher, F., Rogiers, X., Valdecasas, J. C. G., Berenguer, J., Jaeck, D. and Gonzalez, E. M. (2003), Evolution of liver transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl*, 9: 1231–1243. doi: 10.1016/j.lts.2003.09.018
17. Rubín, A., Sánchez-Montes, C., Aguilera, V., Juan, F. S., Ferrer, I., Moya, A., Montalva, E., Pareja, E., López-Andujar, R., Prieto, M. and Berenguer, M. (2013), Long-term outcome of 'long-term liver transplant survivors'. *Transplant International*, 26: 740–750. doi: 10.1111/tri.12118



**Tabela Anexo A.: Descrição dos estudos encontrados na literatura sobre o uso de everolimo em transplante hepático.**

<i>Masetti et al. 2008<sup>11</sup></i> <i>Effects of everolimo monotherapy on hematological parameters and iron homeostasis in de novo liver transplant recipients: preliminary results.</i>	Ensaio clínico randomizado	Receptores de primeiro transplante hepático	Ciclosporina	<p>28 pacientes foram tratados com um regime baseado em ciclosporina + everolimo e 12 em regimes baseados em ciclosporina. O objetivo do estudo foi avaliar parâmetros hematológicos e a homeostase do ferro nos pacientes tratados com everolimo e com ciclosporina.</p> <p>Após o transplante ortotópico de fígado, os níveis de hemoglobina, o hematócrito, o volume corpuscular médio, a hemoglobina corpuscular média, o leucograma, a contagem de plaquetas, a saturação de transferrina, a ferremia, a ferritina sérica e a transferrina não se mostraram significativamente diferentes entre os dois grupos de tratamento em nenhum momento do acompanhamento. Entre os pacientes que atingiram seis meses de acompanhamento, 5 (41,7%) no grupo everolimo e 4 (80%) no grupo ciclosporina estavam anêmicos (p não significativo). Apenas a anemia dos pacientes tratados com everolimo mostrou uma tendência para ter caráter de microcítico e hipocrômico.</p> <p>Dessa forma, os pacientes tratados com everolimo e aqueles tratados com ciclosporina mostraram a mesma incidência de anemia e de mielossupressão, sem diferença significativa entre eles.</p>
--	----------------------------	---	--------------	---



---

<i>De Simone Mar 2009<sup>12</sup></i>  <i>Conversion to everolimo monotherapy in maintenance liver transplantation: feasibility, safety, and impact on renal function.</i>	Estudo prospectivo	Receptores de transplante hepático	Não se aplica	<p>Os resultados de 12 meses do estudo prospectivo de conversão dos pacientes de um regime de tratamento baseado em inibidores de calcineurina para o tratamento com everolimo como regime de manutenção após o transplante hepático.</p> <p>40 pacientes foram incluídos no estudo. A conversão consistiu de everolimo 0,75 mg via oral duas vezes ao dia, suspensão do uso de antimetabólicos e de uma redução de dose de inibidores de calcineurina de 50% por semana até a suspensão da medicação dentro de 4 semanas. O sucesso do tratamento foi avaliado como a conversão para o tratamento com everolimo monoterapia em 12 meses, enquanto falha do tratamento foi avaliada como continuação do tratamento com inibidor de calcineurina, morte ou perda do transplante.</p> <p>Aos 12 meses, 100% dos pacientes estavam vivos, bem como os seus transplantes. A taxa de sucesso foi de 75% (30/40 pacientes). Dez pacientes (25%) apresentaram falhas. Nos pacientes recebendo everolimo monoterapia aos 12 meses de acompanhamento, a mudança (média) do <i>clearance</i> de creatina calculado (cCrCl) foi de <math>4,03 \pm 12,6</math> ml/min e a única variável correlacionada com a probabilidade de melhora foi o cCrCl no início do tratamento (<math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>A conversão para um regime de tratamento com everolimo monoterapia mostrou-se factível em 75% dos pacientes avaliados associados com melhora da função renal em pacientes com cCrCl mais elevado.</p>
---	--------------------	------------------------------------	---------------	---

---



---

<i>De Simone et al. Oct 2009<sup>13</sup></i>	Ensaio clínico randomizado	Receptores de transplante hepático com insuficiência renal	Redução da dose ou suspensão do agente inibidor de calcineurina	Os pacientes foram randomizados para iniciar o tratamento com everolimo com redução da dose ou interrupção do uso do agente inibidor de calcineurina (n=72) ou continuar recebendo o tratamento padrão com um inibidor de calcineurina (n=73).
<i>Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimo therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial.</i>				<p>A alteração média no <i>clearance</i> de creatinina desde o início do tratamento até o mês 6 foi semelhante entre os dois grupos de tratamento (grupo everolimo, <math>1,0 \pm 10,2</math> ml/min; grupo controle, <math>2,3 \pm 7,8</math> ml/min; <math>p=0,46</math>), de maneira que o objetivo primário do estudo não foi atingido. A alta frequência de reduções de dose de agentes inibidores de calcineurina e o relativamente longo tempo médio pós-transplante (&gt;3 anos) podem ter contribuído para a pequena diferença entre os grupos em termos de <i>clearance</i> de creatinina. A suspensão do tratamento, frequência de eventos adversos e os efeitos colaterais foram mais frequentes entre os pacientes recebendo everolimo.</p> <p>Os dados do estudo mostraram que o uso de everolimo permite a redução da dose ou a suspensão do agente inibidor de calcineurina em pacientes submetidos a transplante hepático com disfunção renal sem a perda de eficácia do tratamento.</p>

---





---

<i>Masetti et al. 2010<sup>14</sup></i>  <i>Early withdrawal of calcineurin inhibitors and everolimo monotherapy in de novo liver transplant recipients preserves renal function.</i>	Ensaio clínico randomizado	Receptores de primeiro transplante hepático	Ciclosporina, ciclosporina + micofenolato mofetil	Todos os pacientes foram tratados com ciclosporina durante os 10 primeiros dias e posteriormente randomizados para receberem everolimo em combinação com ciclosporina até completarem 30 dias. Na sequência, continuaram recebendo everolimo associado com ciclosporina com ou sem uso de micofenolato mofetil em caso de doença renal crônica, ou everolimo em monoterapia.  Cinquenta e dois pacientes receberam everolimo e 26, ciclosporina. O objetivo primário do estudo foi avaliar se a retirada precoce dos ICN seguida de everolimo em monoterapia levaria a uma função renal superior quando comparada ao grupo controle com Csa.  Não houve diferença estatisticamente significativa em termos de sobrevida entre os dois grupos de pacientes. A média da taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula MDRD foi significativamente melhor no grupo everolimo aos 12 meses ( $87,7 \pm 26,1$ versus $59,9 \pm 12,6$ ml / min, $p < 0,001$ ). A incidência de doença renal crônica estágio $\geq 3$ (taxa de filtração glomerular $< 60$ ml/min) em 1 ano foi mais elevada no grupo tratado com ciclosporina (52,2% versus 15,4%, $p = 0,005$ ).  Os resultados indicam que a retirada precoce de ciclosporina seguida por monoterapia com everolimo em pacientes recebendo o primeiro transplante hepático está associada a uma melhora na função renal, com uma incidência semelhante de rejeição e complicações maiores.
---	----------------------------	---	---	---

---



De Simone et al. 2012<sup>15</sup>  
*Everolimo with reduced tacrolimo improves renal function in de novo liver transplant recipients: A randomized controlled trial. H2304 12 meses – Estudo de Registro*

Ensaio clínico randomizado

Receptores de primeiro transplante hepático

Tacrolimo (dose padrão) vs Tacrolimo reduzido + Everolimo vs everolimo monoterapia

Estudo multicêntrico, aberto, prospectivo, em receptores de transplante de fígado *de novo* randomizados para 1 de 3 grupos: grupo everolimo + dose reduzida de tacrolimo [EVR+TAC; (n=245)]; grupo retirada de tacrolimo [rTAC; (n=231)]; grupo controle tacrolimo [cTAC; (n=243)].

O desfecho primário composto incluiu RACB (rejeição aguda comprovada por biópsia) tratada, perda do enxerto ou óbito, e o desfecho secundário chave foi a mudança na função renal da randomização até 12 meses pós-transplante.

A randomização para o grupo retirada de tacrolimo foi interrompida precocemente em função do número de rejeições comprovadas por biópsia.

O tratamento com everolimo + dose reduzida de tacrolimo não foi inferior ao tratamento padrão com tacrolimo em relação ao objetivo primário de eficácia do estudo: 6,7% versus 9,7% (-3.0%; IC 95%, -8,7%, 2.6%; p<0.001 para não inferioridade [margem de 12%]).

A taxa de rejeição aguda comprovada por biópsia foi inferior no grupo everolimo e TAC reduzido:

EVR+TACr	cTAC	P valor
2,9%	7,0%	0,035

Não houve casos de rejeição aguda moderada ou grave no grupo EVR+TACr

A alteração na taxa de filtração glomerular foi superior no grupo EVR+TACr: **8,50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**; IC 97,5; 3,74-13,27 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, **p <0,001** para superioridade.

de fígado.



De Simone et al. 2012<sup>15</sup>

Everolimo with reduced tacrolimo improves renal function in de novo liver transplant recipients: A randomized controlled trial. H2304 12 meses – Estudo de Registro

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

EVR+TAC	cTAC	RR (IC 95%)
25,7%	14,1%	1,82 (1,25-2,66)

Risco relativo de infecções graves – EVR+TAC versus cTAC

**1,76** (IC 95%, 1,03-3,00).

O uso de everolimo facilita a minimização do uso inicial de tacrolimo com eficácia semelhante e função renal superior em comparação com um regime padrão de uso de tacrolimo 12 meses após o transplante.

A superioridade da função renal foi confirmada por diferentes fórmulas de estimativa da função renal. A proporção de pacientes que apresentaram um ou mais eventos adversos ou eventos adversos sérios foi similar entre os grupos. Complicações de ferida operatória foram reportadas numa proporção similar de pacientes, assim como a incidência geral de infecção.

Pode-se concluir a partir deste estudo que o everolimo facilita a minimização precoce do tacrolimo com eficácia comparável e função renal superior, quando comparado à exposição padrão ao tacrolimo 12 meses após o transplante de fígado.



<i>Saliba F et al. 2013<sup>16</sup></i>  <i>Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimo: results of a randomized, multicenter study.H2304 24 meses</i> <i>Estudo de Registro</i>	Ensaio clínico randomizado	Receptores de primeiro transplante hepático	Tacrolimo (dose padrão) vs Tacrolimo reduzido + Everolimo vs everolimo monoterapia	Publicação dos resultados de 24 meses do estudo multicêntrico, aberto, prospectivo, em receptores de transplante de fígado <i>de novo</i> , randomizados para 1 de 3 grupos: grupo everolimo + dose reduzida de tacrolimo [EVR+TAC; (n=245)]; grupo retirada de tacrolimo [rTAC; (n=231)]; grupo controle tacrolimo [cTAC; (n=243)].  A incidência do desfecho primário (composto de taxa de falha de eficácia, rejeição aguda comprovada por biópsia, perda do enxerto ou morte) após a randomização manteve-se semelhante no mês 24 entre os grupos: grupo tratado com everolimo + dose reduzida de tacrolimo (10,3%) e grupo controle tratado com tacrolimo (12,5%) no mês 24 (diferença -2,2%; IC95%, -8,8 a 4,4%).
---	----------------------------	---	--	---

A incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia foi significativamente menor no grupo EVR + TACr

EVR+TACr	cTAC	P valor
6,1%	13,1%	0,01

A alteração na taxa de filtração glomerular estimada da data da randomização até o mês 24 mostrou-se superior no grupo tratado com EVR+TAC versus o grupo controle tratado com TAC, mostrando uma diferença de **6,7 ml/min/1,73 m2 (IC95%, 1,9 a 11,4 ml/min/1,73 m2; p=0,002)**.

Entre os pacientes que permaneceram em tratamento, a TFGe [média (desvio padrão)] em 24 meses foi 77,6 (26,5) ml/min/1,73 m2 no grupo tratado com everolimo + dose reduzida de tacrolimo e 66,1 (19,3) ml/min/1,73 m2 no grupo controle tratado com tacrolimo (p<0,001).A taxa de evento adverso e de evento adverso sério foi semelhante:

28,6%	18,2%
-------	-------



---

Saliba F et al. 2013<sup>46</sup>

Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimo: results of a randomized, multicenter study.H2304 24 meses  
Estudo de Registro

Em conclusão os resultados demonstram que a introdução do everolimo com exposição reduzida de tacrolimo com 1 mês de transplante atingiu uma preservação significativa da função renal 2 anos pós-transplante sem comprometimento da eficácia. Esses resultados se assemelham aos resultados de 1 ano, sem nenhuma alteração importante entre 12 a 24 meses. O grupo de eliminação do tacrolimo com 4 meses teve uma maior taxa de RA, mas aqueles pacientes que se mantiveram em um regime livre de TAC tiveram uma função renal excelente, com média de TFGe aproximadamente 20 mL/min maior que o grupo controle.