

Tacrolimo de liberação prolongada para profilaxia de rejeição de transplante hepático

Nº 422

Dezembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 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

<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.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	2
2.	A CONDIÇÃO CLÍNICA.....	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DO TRANSPLANTE HEPÁTICO	4
2.2	TRATAMENTO RECOMENDADO (PROFILAXIA DE REJEIÇÃO).....	5
3.	A TECNOLOGIA	8
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE E BUSCA COMPLEMENTAR REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.	11
5.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	20
5.1	ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE	20
5.2.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	23
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
7.	RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC.....	25
8.	CONSULTA PÚBLICA	26
8.1.	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.....	26
8.2.	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....	26
8.3.	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	29
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	29
10.	DECISÃO	30
11.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tacrolimo na forma de cápsulas de liberação prolongada com 1 mg e 5 mg

Indicação: Profilaxia de rejeição em transplante alogênico de fígado

Demandante: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.®

Contexto: O transplante de fígado é indicado para o tratamento da insuficiência hepática aguda, da insuficiência hepática crônica, da cirrose hepática, de distúrbios metabólicos que possam ser corrigidos com o transplante hepático e de carcinoma hepatocelular (CHC). A sobrevida dos receptores de transplante hepático é 69% em 5 anos e tem melhorado devido ao aprimoramento de técnicas cirúrgicas e da logística de captação e alocação dos órgãos ofertados e surgimento de novos imunossuppressores. Tacrolimo (TAC) foi introduzido como agente imunossupressor no início da década de 1990, dez anos depois de ciclosporina (CsA) e foi inicialmente desenvolvido para o transplante de fígado. A eficácia do TAC por via oral é maior do que a da CsA, o que tornou o TAC o mais utilizado nos protocolos de imunossupressão, geralmente em combinação com corticoide. A posologia do tacrolimo disponível no SUS, forma de liberação imediata, é de duas tomadas em um dia, entretanto, está registrada no Brasil a forma de liberação prolongada desse medicamento para o qual se preconiza a utilização de uma dose diária. Nesse parecer avalia-se a proposta de incorporação da forma de liberação prolongada ao SUS submetida pela empresa produtora do medicamento.

Pergunta: “*O uso de tacrolimo na forma de liberação prolongada é eficaz, seguro e custo-efetivo na imunossupressão de pacientes receptores de transplante hepático, quando comparado à terapia com tacrolimo de liberação imediata?*”

Evidências científicas: A evidência disponível sobre a utilização de tacrolimo de liberação prolongada na prevenção de rejeição aguda de transplante hepático é de alta qualidade baseando-se em estudos controlados randomizados duplo-cegos de boa qualidade metodológica. De acordo com essa evidência o medicamento em associação a corticoides **é não-inferior** ao tacrolimo de liberação imediata quando se avalia o efeito na diminuição de rejeição aguda somente em adultos recém transplantados ou já em fase de manutenção com a forma de liberação imediata, após conversão para a forma de liberação prolongada. Além disso, é possível, mas com um grau maior de incerteza, que em longo prazo (até três anos) o medicamento tenha um efeito marginal no aumento da sobrevida de indivíduos transplantados.

Avaliação econômica: O demandante considerou um estudo observacional retrospectivo elaborado com informações provenientes do registro de transplantes europeu para a fundamentação da escolha do estudo de custo-efetividade como modelo para a avaliação econômica. De acordo com o estudo a utilização durante três anos de tacrolimo de liberação prolongada está relacionado a aumentos na viabilidade do enxerto (8%) e na sobrevida global (7%) quando se avaliaram os dados ajustados por fatores de risco conhecidamente interferentes nos desfechos avaliados. O estudo foi elaborado na perspectiva do SUS com horizontes temporais de 3 e 30 anos. Os desfechos de efetividade utilizados foram a taxa de perda do enxerto e anos de vida salvos. Foram utilizadas taxas de desconto anuais de 5% para os custos e desfechos. Foi apresentado um modelo de Markov que compreende três estados de saúde: “vivo com enxerto”; “vivo sem enxerto” e “morto”. Foram calculados os custos associados a



cada estado por meio de microcusteio. Os resultados da análise para o horizonte temporal de 3 anos apontam para uma dominância da tecnologia em análise, o tacrolimo de liberação prolongada, em relação ao medicamento já incorporado ao SUS, de liberação imediata. Na simulação o uso da forma de liberação imediata causou um gasto total adicional de R\$ 3 mil reais em média por paciente e um pior desempenho, ocasionando mais perdas de enxerto e mortes. Em uma simulação de 30 anos essa dominância não se mantém e os resultados apontam para um cenário de maior efetividade associada a um maior gasto para a tecnologia de liberação prolongada em relação à de liberação imediata. Quando se avaliam os anos de vida salvos, a relação de custo-efetividade incremental é de R\$ 13.722,00 por ano de vida salvo.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Considerando os custos somente dos medicamentos calculados com base em população de peso médio de 70 Kg e dose média de 0,075 mg/Kg/dia (forma de liberação prolongada de R\$ 2.593,00 por paciente e de R\$ 925,20 por paciente para a forma de liberação imediata), a velocidade de difusão da tecnologia no SUS (*market share*) entre 10% e 39% no período de cinco anos e a frequência de transplantes de fígado projetada para o período de 2018 a 2022, o impacto orçamentário incremental na perspectiva do SUS foi de R\$ 284 mil para o primeiro ano e de R\$ 14 milhões para os cinco anos da projeção.

Recomendação inicial da CONITEC: Os membros presentes na 71ª reunião ordinária da CONITEC de 03/10/2018 decidiram por unanimidade recomendar de forma preliminar a não incorporação de tacrolimo de liberação prolongada como imunossupressor em transplante hepático no SUS. A Comissão entendeu que o medicamento é não-inferior à forma de liberação imediata já incorporada, não se demonstrando a superioridade, e que, dessa forma, não se justifica a proposta de preço superior submetida pelo demandante.

Consulta pública: O Relatório de Recomendação da CONITEC foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 56/2018 entre os dias 16/10/2018 e 05/11/2018. Não foram recebidas contribuições técnico-científicas e **05 contribuições** de experiência ou opinião. Todas as cinco opiniões recebidas foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC, pelos seguintes motivos: o uso do medicamento de liberação prolongada além proporcionar uma maior comodidade posológica e aumentar a adesão ao tratamento, estaria relacionado a uma menor taxa de rejeição do transplante e a uma menor frequência de utilização de corticoides para controlar esses casos de rejeição. Após apreciação das contribuições destaca-se a ausência de novas evidências que pudessem modificar o entendimento firmado no relatório, de que não se demonstra pelas evidências mais robustas uma diferença entre os dois medicamentos avaliados em relação ao efeito em importantes desfechos clínicos relacionados à imunossupressão em transplante hepático, como rejeição aguda comprovada por biópsia após seis meses de uso e de mortalidade após um ano de uso. Dessa forma, o pressuposto de superioridade utilizado nos estudos econômicos não se sustentaria, questionando-se também a validade da proposta de maior preço para a forma de liberação prolongada.

Deliberação final da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 73ª Reunião do plenário do dia 06/12/2018 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar o tacrolimo **de liberação prolongada** para a profilaxia de rejeição em transplante hepático. Foi assinado o **Registro de Deliberação nº 411/2018**.

Decisão: Não incorporar o tacrolimo de liberação prolongada para profilaxia de rejeição em transplante hepático, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 80, publicada no DOU nº 241, seção 1, página 77, em 17 de dezembro de 2018.



2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos do transplante hepático

De acordo com a **PORTARIA CONJUNTA Nº 5, DE 22 DE JUNHO DE 2017**, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos, o transplante hepático é o único tratamento definitivo para pacientes com doença hepática cujo tratamento medicamentoso não é eficiente. O transplante de fígado é indicado para o tratamento da insuficiência hepática aguda, da insuficiência hepática crônica, da cirrose hepática, de distúrbios metabólicos que possam ser corrigidos com o transplante hepático e de carcinoma hepatocelular (CHC). De acordo com a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), o transplante hepático apresenta um crescimento anual desde 2008 e, em 2014, teve um aumento de 1,9%, sendo 1,1% com doador falecido e de 10,3% com doador vivo, totalizando 1.755 transplantes, 1.605 com doadores falecidos e 150 com doadores vivos. E, conforme dados do Sistema Nacional de Transplantes (SIG/SNT, em 06/03/2017), foram registrados em 2015, em todo o Brasil, 1.816 transplantes de fígado (146 com doadores vivos e 1.670 com doadores falecidos), e, em 2016, 1.880 (157 com doadores vivos e 1.723 com doadores falecidos) foram registrados, observando-se um aumento de 3,5%. A sobrevida dos receptores de transplante hepático é 69% em 5 anos e tem melhorado devido ao aprimoramento de técnicas cirúrgicas e da logística de captação e alocação dos órgãos ofertados e surgimento de novos imunossupressores.

O desenvolvimento de novos agentes imunossupressores e mudanças dos esquemas pós-transplante são os principais motivos para o aumento do número de transplantes bem-sucedidos. Entretanto, enquanto a terapia de imunossupressão diminui os episódios de rejeição nos pacientes transplantados de fígado, também aumenta as chances de infecções e efeitos adversos específicos devido ao uso contínuo, por isso, o acompanhamento terapêutico constante dos pacientes é de extrema importância. Anterior ao advento da ciclosporina (CsA), o primeiro imunossupressor inibidor da calcineurina (ICN), a taxa de rejeição aguda de 5 a 7 dias pós-transplante de fígado era aproximadamente de 80%. Os medicamentos imunossupressores inibem ou reduzem a resposta do sistema imunitário aos aloantígenos do enxerto. O tratamento imunossupressor tem por objetivo prevenir ou reverter a rejeição do enxerto, alterando o menos possível a imunidade não relacionada ao tratamento. É de fundamental importância buscar o equilíbrio entre máxima efetividade em evitar a rejeição com mínima supressão do sistema imune, permitindo, assim, o controle contra infecções e neoplasias e evitando também a toxicidade direta dos agentes imunossupressores (nefrotoxicidade, hipertensão arterial, diabetes *mellitus* (DM), dislipidemia e osteoporose).

O tacrolimo (TAC) pertence também à classe de ICN. O TAC foi introduzido como agente imunossupressor no início da década de 1990, dez anos depois da CsA e foi inicialmente desenvolvido para o transplante de fígado. A eficácia do TAC por via oral é maior do que a da CsA, o que tornou o TAC o ICN mais utilizado nos protocolos de imunossupressão, geralmente em combinação com corticoide. Acompanhando a evolução desses protocolos de imunossupressão, a razão da rejeição aguda caiu progressivamente e atualmente a maioria dos



casos de rejeição aguda é controlada com aumento da dose de TAC ou administração de bolus de corticosteroide. Como o carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das principais indicações para o transplante de fígado, o efeito antiproliferativo de alguns agentes imunossupressores nestes casos é também esperado. O risco de recidiva de CHC pós-transplante é estimada em mais de 20% dos casos e ocorre mais frequentemente nos dois primeiros anos. Novos agentes imunossupressores de classes diferentes foram desenvolvidos depois dos inibidores de calcineurina, como: inibidores de receptor da rapamicina (*mammalian target of rapamycin*) - mTORs, agentes antimetabólitos e os imunoglobulinas anti-linfócitos T. Existem diversos protocolos de imunossupressão utilizados pelos centros transplantadores mundiais, e a maioria deles faz a associação de um inibidor de calcineurina com corticoide e com um agente antimetabólito ou inibidores da proteína mTOR como terapia de imunossupressão de manutenção. Mas vale salientar que a identificação e o controle dos fatores de risco das doenças que levam à insuficiência hepática e do seu diagnóstico em estágio inicial, bem como o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado, dão à atenção básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos, inclusive quanto aos transplantados.

2.2 Tratamento recomendado (profilaxia de rejeição)

A rejeição é definida clinicamente pela piora aguda da função do enxerto, e seu diagnóstico se dá pelas alterações histológicas observadas. No exame da amostra da biópsia do enxerto e por observações na alteração das enzimas hepáticas. A rejeição aguda mediada por linfócitos T é a mais comum, ocorrendo frequentemente nos primeiros 6 meses após o transplante. No entanto, pode se manifestar depois desses primeiros meses do transplante e até anos mais tarde, em geral quando há mudanças na imunossupressão. **Em qualquer período após o transplante, o diagnóstico de rejeição é estabelecido pela análise histológica do fígado. O exame do material de biópsia hepática é o que define o diagnóstico e permite graduar sua intensidade.** A rejeição aguda mediada por anticorpos é de difícil diagnóstico em transplante hepático; clinicamente as apresentações podem ser ambíguas e difíceis de discernir de outras possíveis razões para a disfunção do enxerto. O fígado é reconhecido por ser relativamente resistente a rejeição mediada por anticorpos já que somente em 38% dos casos ocorre rejeição mediada por anticorpos quando um enxerto ABO incompatível é utilizado. A rejeição crônica de enxertos, também conhecida como ductopênica, é caracterizada pela perda progressiva dos ductos biliares e por vasculopatia obliterativa, normalmente resultado de episódios de rejeições agudas recorrentes. É a principal causa de perda de enxerto pós-transplante de fígado bem-sucedido e maior indicação para retransplante hepático.

Os agentes imunossupressores inibem ou diminuem a resposta do sistema imunológico aos aloantígenos do enxerto. Os diversos medicamentos e agentes biológicos utilizados na imunossupressão do paciente transplantado de fígado se classificam em grupos, de acordo com seus sítios de atuação na cascata das células T: 1) os que atuam em vários níveis da cascata (corticosteroides – prednisona, prednisolona e metilprednisolona); 2) os que inibem a síntese de IL-2 (inibidores da calcineurina – CsA e TAC); 3) os que interferem na síntese de ácidos



nucleicos (inibidores da síntese de purinas – azatioprina (AZA) e micofenolato); e 4) os que inibem o sinal de proliferação de crescimentos das células musculares lisas e linhagens hematopoiéticas - inibidores mammalian target of rapamycin – mTOR (everolimo – EVR).

A maioria dos esquemas combina agentes com diferentes sítios de ação na cascata da resposta imunológica, permitindo ajuste nas doses e reduzindo, assim, efeitos adversos e toxicidade dos medicamentos. Como há efeito sinérgico entre alguns dos agentes, é possível utilizar, em distintas combinações, medicamentos que atuem em diferentes fases do ciclo celular, com a intenção de atingir um nível adequado de imunossupressão com menos efeitos adversos.

A expressão “terapia de indução ou inicial” refere-se ao tratamento imunossupressor utilizado no período transoperatório e durante os três primeiros meses pós-transplante, período em que o risco de rejeição do enxerto é maior. Já terapia de manutenção refere-se ao esquema imunossupressor utilizado posteriormente a este período. Atualmente, na grande maioria dos casos, são utilizados esquemas imunossupressores, tendo como base os inibidores da calcineurina.

Esquema de indução - A terapia dupla com corticosteroide e inibidor da calcineurina é considerada o tratamento padrão inicial no transplante hepático, com incidência de rejeição de 35%-50% e sobrevida dos pacientes de 80%-90% em 01 ano pós-transplante. No entanto, os efeitos secundários de imunossupressão exagerada (infecções oportunistas e neoplasias de novo), a gravidade da recidiva de doenças virais (como hepatite B e hepatite C) e os efeitos adversos em longo prazo (nefrotoxicidade, hipertensão arterial, DM, dislipidemia, osteoporose) determinam uma elevada morbidade e são causa frequente de mortalidade. A administração de 500 mg a 1 g de metilprednisolona no intraoperatório para todos os pacientes na fase anepática é o esquema de indução mais utilizado. Uma alternativa seria a administração de timoglobulina (ATG), principalmente nos casos de insuficiência renal em que se deseja retardar o início dos INCs. A ATG resulta em uma maior imunossupressão por acarretar uma depleção dos linfócitos T, portanto é recomendada para a prevenção da rejeição aguda do enxerto uma dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia, durante 2 a 14 dias após o transplante hepático. Outra alternativa é a indução com 2 doses de 20 mg de basiliximabe, a primeira no dia zero e a segunda no quarto dia do pós-operatório. Há evidências que a adição de basiliximabe à tripla imunossupressão de manutenção melhora a eficácia da terapia, reduzindo a incidência de episódios de rejeição aguda, sem aumentar os efeitos adversos.

Esquema de manutenção - Os inibidores da calcineurina (ICNs), como a ciclosporina (CsA) e o tacrolimo (TAC), continuam sendo os principais imunossupressores escolhidos nos esquemas de imunossupressão devido a sua eficácia em evitar a rejeição. A principal complicação dos ICNs é a progressiva perda de função renal em função da nefrotoxicidade. Para minimizar os efeitos adversos do uso crônico do ICN sem comprometer os resultados dos pacientes a curto ou longo prazo, busca-se associar e reduzir a dose desses agentes imunossupressores com outros imunossupressores de classes diferentes. A terapia padrão para a profilaxia da rejeição de órgãos pós-transplante hepático é o ICN, tipicamente o TAC ou CsA (em casos de contraindicação do TAC), adicionado ou não de micofenolato de mofetila (MMF) ou micofenolato de sódio (MFS), de EVR e de corticosteroide. O TAC apresenta efeitos adversos que



são semelhantes aos da CsA por serem da mesma classe de inibidores de calcineurina, como hipertensão arterial, nefrotoxicidade, neurotoxicidade e diabete.

Início do esquema com inibidor de calcineurina: TAC (com dose inicial de 0,1 a 0,3 mg/kg/dia a cada 12 horas **por sonda nasogástrica**), buscando um nível sérico de 5 – 15 ng/mL de TAC no primeiro ano ou CsA (dose 3 a 6 mg/kg 2 vezes ao dia). O esquema de administração oral do medicamento deve ser feito de acordo com avaliação no vale (C0, antes da administração do medicamento). A dose de TAC deve ser ajustada de acordo com os níveis sanguíneos e com o período pós-transplante. O **Quadro 1** mostra um esquema de níveis sanguíneos sugeridos de tacrolimo, de acordo com o período pós-transplante hepático.

Quadro 1 - Níveis sanguíneos sugeridos de tacrolimo, dosado no vale (C0).

Tempo pós-transplante hepático (meses)	Nível sanguíneo C0 (ng/ml)
0 – 3	8 – 12
3 – 6	7 – 10
Acima de 6	5 – 7



3. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamento.

Nome do princípio ativo: tacrolimo.

Nome comercial: Prograf® XL.

Forma farmacêutica e apresentação: cápsulas de liberação prolongada contendo 1 mg e 5 mg de tacrolimo, ambas apresentadas em embalagens contendo 50 cápsulas.

Excipientes: etilcelulose, estearato de magnésio, dióxido de titânio, gelatina, hipromelose, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, opaco de vermelho (goma laca, lecitina de soja, óxido férrico vermelho e simeticona).

Via de administração: Oral

Fabricante: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.®

Data da demanda: 21/03/2018

Registro na ANVISA: SIM (número - 177170007). Validade 22/12/2019

Indicação aprovada na ANVISA: indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos à transplantes alogênicos de fígado.

Posologia: a dose inicial não deve ser administrada antes de 12-18 horas depois do transplante. A dose oral inicial recomendada é de 0,10-0,15 mg/kg/dia uma vez ao dia pela manhã. A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade e para manter as concentrações mínimas mencionadas abaixo. Doses menores podem ser suficientes como terapia de manutenção.

Resumo das recomendações de dose oral inicial e concentrações mínimas no sangue total

População de pacientes	Dose oral inicial – uma vez ao dia pela manhã	Concentrações mínimas no sangue total
Adultos - Transplante renal	0,2 mg/kg/dia	mês 1 - 3: 7-16 ng/mL mês 4 - 12: 5-15 ng/mL
Adultos - Transplante hepático	0,10 – 0,15 mg/kg/dia	mês 1 - 12: 5-20 ng/mL
Crianças - Transplante hepático	0,15 – 0,20 mg/kg/dia	mês 1 - 12: 5-20 ng/mL

A TITULAÇÃO DA DOSE DEVE SER FEITA PARA MANTER A CONCENTRAÇÃO SANGUÍNEA MÍNIMA INDICADA ACIMA.

Figura 1 – Recomendações de dose inicial e concentrações mínimas no sangue total. **Fonte:** bula do medicamento.

A terapia concomitante com corticosteroides é recomendada imediatamente após o transplante. Doses posteriores devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas em nível similar àquelas anteriores à conversão. **Ajuste de dose durante o período pós-transplante:** as doses são geralmente reduzidas no período pós-transplante. É possível, em alguns casos, que a terapia imunossupressora concomitante seja interrompida, considerando somente a



monoterapia com tacrolimo de liberação prolongada. As alterações do estado do paciente após o transplante podem modificar a farmacocinética do tacrolimo, podendo ser necessário ajustes adicionais da dose. **Terapia de rejeição** - o aumento das doses, tratamento suplementar com corticosteroides e a introdução de cursos de curta duração de anticorpos mono / policlonais, têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Caso sinais de toxicidade sejam observados, a redução da dose pode ser necessária.

Tempo de tratamento: a terapia de imunossupressão é contínua para todos os pacientes.

Contraindicações e precauções: é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do medicamento. **Hipertrofia do miocárdio** - hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, relatadas como cardiomiopatias, têm sido observadas em raras ocasiões em pacientes tratados com tacrolimo de liberação imediata, mas também podem ocorrer em pacientes tratados com a forma de liberação prolongada. A maioria dos casos foi reversível, ocorrendo principalmente em crianças com concentrações sanguíneas mínimas de tacrolimo muito superiores aos níveis máximos recomendados. Outros fatores observados que aumentam o risco destas situações clínicas incluíram doença cardíaca preexistente, uso de corticosteroides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infecções, sobrecarga de fluidos e edema. Consequentemente, os pacientes de alto risco, principalmente crianças que receberam imunossupressão substancial, devem ser monitorados utilizando procedimentos como ecocardiografia ou ECG pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos três meses e, então, aos 9-12 meses). **Hipertensão** – hipertensão arterial é um efeito adverso comum e pode necessitar de tratamento anti-hipertensivo. **Prolongamento do intervalo QT** – o medicamento pode prolongar o intervalo QT / QTc e pode causar *Torsade de Pointes*. Evitar o uso em pacientes com síndrome do QT longo congênito. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias, aqueles que tomam certos medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levam ao prolongamento do intervalo QT, e aqueles com distúrbios eletrolíticos como hipopotassemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia, considerar a realização de eletrocardiograma e monitoramento de eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) periodicamente durante o tratamento. **Infecções graves** - pacientes recebendo imunossupressores, incluindo tacrolimo, têm maior risco de desenvolvimento de infecções bacterianas, virais, fúngicas e por protozoários, incluindo reativação de infecção (p.ex. reativação de hepatite B) e infecções oportunistas (por exemplo, leucoencefalopatia progressiva multifocal associada ao vírus JC). **Infecções** - os pacientes recebendo agentes imunossupressores, incluindo tacrolimo de liberação prolongada, possuem maior risco em apresentar infecções oportunistas, incluindo infecções por Polyomavírus e viremia por citomegalovírus (CMV) e doença por CMV. **Tuberculose** - medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. **Nefrotoxicidade** - tacrolimo pode causar nefrotoxicidade aguda ou crônica, particularmente quando usado em doses elevadas. Nefrotoxicidade foi relatada em 55,2% dos pacientes receptores de transplante hepático de novo que receberam o medicamento. **Neurotoxicidade** – esse medicamento pode causar diferentes neurotoxicidades, particularmente quando usado em doses elevadas. A maioria das neurotoxicidades graves inclui encefalopatia posterior reversível (PRES), delírio e coma. **Hiperpotassemia** - Hiperpotassemia leve a grave, com possível necessidade de tratamento, foi relatada em 13,4% dos pacientes receptores de transplante hepático de novo tratados. **Distúrbios linfoproliferativos e outras malignidades** - como resultado da imunossupressão pode ocorrer suscetibilidade aumentada a infecções e possível desenvolvimento de linfoma. **Imunizações** - agentes imunossupressores podem afetar a resposta à imunização e as vacinas podem tornar-se menos efetivas durante o tratamento com tacrolimo. A utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada. **Aplasia pura da série vermelha (PRCA)** - casos de aplasia pura



da série vermelha (PRCA) foram relatados em pacientes tratados com tacrolimo. Todos os pacientes relataram fatores de risco para PRCA, tais como infecção por parvovírus B19, doença de base ou medicamentos concomitantes associados com PRCA. **Perfuração gastrointestinal** - há relatos de perfuração gastrointestinal em pacientes tratados com tacrolimo, embora todos os casos tenham sido considerados como uma complicação da cirurgia de transplante ou acompanhados por infecção, divertículo ou neoplasia maligna. **Gravidez (Categoria C)** - uso durante a gravidez: Estudos em animais demonstraram risco, mas não há estudos disponíveis conduzidos em gestantes. A prescrição deste medicamento depende da avaliação da relação risco-benefício para a paciente.

Reações adversas: É geralmente difícil estabelecer o perfil de reações adversas associado a agentes imunossupressores devido à doença de base e ao uso concomitante de múltiplos medicamentos. As reações adversas mais comumente relatadas (ocorrendo em > 10% dos pacientes) são tremor, comprometimento renal, condições de hiperglicemia, diabetes mellitus, hiperpotassemia, infecções, hipertensão e insônia.

Quadro 2 – Proposta de preço submetida pelo demandante e preço segundo tabela CMED para o medicamento Prograf® XL (Astellas®).

APRESENTAÇÕES (segundo tabela CMED)	Preço proposto para a incorporação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%) em 10/08/2018 (SUGEITO A CAP*)
1 MG CÁPSULA DURA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA CT ENV AL BL AL PLAS TRANS X 50 CÁPSULAS	R\$ 1,20 por cápsula de 1 mg	R\$ 304,65 (R\$ 6,09 por cápsula)
5 MG CÁPSULA DURA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA CT ENV AL BL AL PLAS TRANS X 50 CÁPSULAS	R\$ 6,00 por cápsula de 5 mg	R\$ 1.523,23 (R\$ 30,47 por cápsula)

* O PMVG é o teto de preço para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP (Comunicado nº 6, de 5 de setembro de 2013 - CMED) ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE E BUSCA COMPLEMENTAR REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.

Demandante: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.®

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa demandante sobre eficácia e segurança e outros aspectos relacionados ao medicamento tacrolimo na forma de liberação prolongada nas concentrações de 1 e 5 mg para imunossupressão de pacientes receptores de transplante hepático visando a subsidiar uma recomendação sobre sua incorporação ao Sistema Único de Saúde.

A empresa apresentou as evidências científicas na forma de parecer técnico-científico (PTC). Utilizou-se a estratégia PICO para definir os elementos que comporiam a pergunta de pesquisa (**Tabela 1**). Dessa forma, formulou-se a seguinte pergunta para orientar uma busca estruturada: *“O uso de Prograf® XL (tacrolimo de liberação prolongada) é eficaz, seguro e custo-efetivo na imunossupressão de pacientes receptores de transplante hepático, quando comparado à terapia com Prograf® (tacrolimo)”. Indicou assim o problema de saúde ao qual se aplica, na profilaxia de rejeição em transplante hepático, a população de interesse sem restrição de idade, a tecnologia em avaliação e os comparadores.*

Tabela 1 – Descrição dos parâmetros utilizados pelo demandante para construção da pergunta de pesquisa

P – População	Pacientes receptores de transplante hepático.
I – Intervenção	Prograf® XL* (tacrolimo).
C – Comparação	Prograf® (tacrolimo).
O – Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança, qualidade de vida relacionada à saúde e adesão. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos de mundo real e avaliações econômicas.

* Prograf® XL também é conhecido como Advagraf®, Astagraf XL, MR, MR4 e FK506E.

Fonte: processo MS 25000.052615/2018-80

As buscas foram realizadas **até fevereiro de 2017** nas seguintes bases de dados: *Medline* (via *Pubmed*), *Centre for Reviews and Dissemination*, *The Cochrane Library* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Segundo o demandante, foram também conduzidas buscas complementares nos sítios eletrônicos de agências de avaliação de



tecnologias e instituições correlatas e suas bases de dados. Foram também conduzidas buscas manuais no Google® e outras ferramentas. Foram conduzidas também buscas manuais.

Foram utilizados termos de tesaurus como o Mesh e termos livres, apresentados por meio de tabelas. Da mesma maneira, foram apresentadas as estratégias de busca utilizadas para cada base pesquisada e as estratégias com filtros para estudos econômicos utilizadas nas bases Pubmed e LILACS (**Tabela 2**). Não foram utilizados outros filtros. A estratégia de busca para a base Pubmed é sensível e adequada à pergunta de pesquisa.

Tabela 2 – Estratégias de busca utilizadas pelo demandante e número de artigos recuperados para cada base

<p>PUBMED</p> <p>▪ ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES</p> <p>(("Tacrolimus"[Mesh] OR "Prograf" OR "Prograf" OR "Janssen Brand of Tacrolimus" OR "Cilag Brand of Tacrolimus" OR "Fujisawa Brand of Tacrolimus" OR "FR-900506" OR "FR-900506" OR "FR900506" OR "Anhydrous Tacrolimus" OR "Tacrolimus, Anhydrous" OR "Tacrolimus, Anhydrous" OR "Anhydrous Tacrolimus" OR "FR-506" OR "FK-506" OR "FK506") AND ("Extended Release" OR "Prograf XL" OR "Delayed-Action Preparations"[Mesh] OR "Delayed Action Preparations" OR "Delayed-Action Preparation" OR "Depot Preparations" OR "Depot Preparation" OR "Sustained-Release Preparations" OR "Sustained-Release Preparation" OR "Timed-Release Preparations" OR "Timed-Release Preparations" OR "Timed-Release Preparation" OR "Controlled-Release Preparations" OR "Controlled Release Preparations" OR "Controlled-Release Preparation" OR "Preparation, Controlled-Release" OR "Preparations, Controlled-Release" OR "Prolonged-Action Preparations" OR "Prolonged-Action Preparation" OR "MR" OR "MR4" OR "FK506E" OR "Advagraf" OR "Astagraf XL")) AND ("Liver Transplantation"[Mesh] OR "Transplantation, Liver" OR "Liver Transplantations" OR "Transplantations, Liver" OR "Transplantation, Hépatic" OR "Grafting, Liver" OR "Graftings, Liver" OR "Liver Grafting" OR "Liver Graftings" OR "Hepatic Transplantation" OR "Hepatic Transplantations" OR "Transplantations, Hepatic")</p> <p>Resultados: 61 títulos.</p>
<p>LILACS</p> <p>▪ ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES</p> <p>("Tacrolimus" OR "Tacrolimo") AND ("Transplantation" OR "Transplante")</p>
<p>CRD</p> <p>▪ ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES</p> <p>(Tacrolimus) AND (Liver Transplantation)</p> <p>Resultados: 23 títulos.</p>
<p>COCHRANE</p> <p>▪ ESTRATÉGIA - BUSCA REVISÕES COMPLETAS DA COCHRANE</p> <p>(Tacrolimus) AND (Liver Transplantation)</p> <p>Resultados: 52 títulos.</p>

CRD: Centre for Reviews and Dissemination; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Fonte: processo MS 25000.052615/2018-80

Foram declarados os seguintes **critérios de inclusão de artigos** para a composição do PTC: *“Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características: 1. Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos de mundo real e avaliações econômicas”; 2. Envolvendo pacientes receptores de transplante hepático; 3. Estudos que apresentaram resultados para desfechos de eficácia, segurança, qualidade de vida relacionada à saúde e adesão, com tacrolimo de liberação prolongada versus tacrolimo.”*

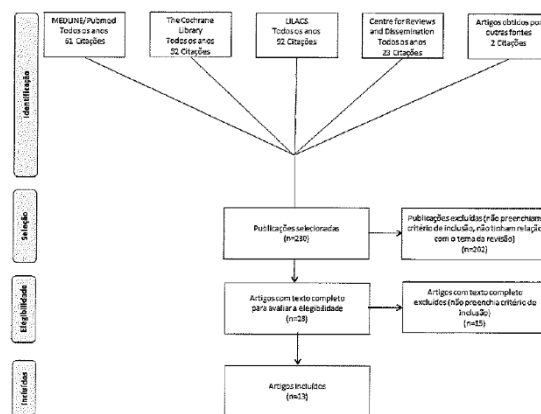
Foram declarados os seguintes **critérios de exclusão de artigos**: *“revisões narrativas, estudos que incluíssem outras intervenções e comparadores que não os de interesse, estudos de*



fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, relatos ou séries de casos e estudos sem grupo comparador. ”

Segundo o demandante, a busca e seleção de artigos para inclusão no PTC foi conduzida por dois revisores, utilizando-se um terceiro nos casos em que não houve consenso.

O processo de seleção de estudos foi registrado na forma de fluxograma (**Figura 2**). Após a busca nas bases de dados foram recuperados 230 estudos dos quais 28 foram selecionados para leitura integral e, por fim, 13 foram selecionados para inclusão no PTC. Os estudos foram avaliados em relação à qualidade segundo metodologia constante nas Diretrizes Metodológicas para a Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.



Fonte: processo MS 25000.052615/2018-80

Figura 2 – Fluxograma de seleção de estudos elaborado pelo demandante

Os estudos selecionados foram apresentados de forma descritiva e suas principais informações foram extraídas e apresentadas em tabelas. Os estudos selecionados para leitura na íntegra e posteriormente excluídos foram apresentados em tabela com os motivos de exclusão. Os estudos selecionados para inclusão nesse parecer estão apresentados na **Tabela 3**. Os demandantes selecionaram 13 estudos incluindo 2 estudos controlados randomizados e 11 estudos observacionais. Em uma atualização da busca pela Secretaria Executiva da CONITEC, nas bases Pubmed, Embase, LILACS e Cochrane, realizada em setembro de 2018, foram ainda identificados e incluídos nesse parecer outros três estudos controlados e randomizados (**Tabela 4**). Em relação aos estudos controlados randomizados, esses foram conduzidos em adultos recém transplantados (*de novo*) e também em adultos já em fase de manutenção com tacrolimo de liberação imediata após transplante há mais de 12 meses. Esses estudos serão brevemente descritos a seguir.

Um dos estudos controlados e randomizados (Trunečka *et al.*, 2010), de não-inferioridade, foi conduzido com a participação de adultos recém transplantados (*de novo*) (n=471) comparando-se de forma duplo-cega nos primeiros 6 meses esquemas de tacrolimo de liberação imediata (0,1 mg/Kg/dia) e prolongada em maior dose (dose de 0,2 mg/Kg/dia) em associação a corticoides administrados em até 24 horas após o transplante e depois por até 12



meses. Não foram inicialmente utilizados micofenolato de mofetila ou anticorpos (basiliximabe ou timoglobulina). Estipulando-se como desfecho primário a rejeição aguda comprovada por biópsia em seis meses, o esquema de tratamento com a forma de liberação prolongada em associação a corticoide foi considerado não inferior ao esquema de liberação imediata em associação a corticoides (29,3% no grupo de liberação imediata e 32,6% no grupo de liberação prolongada, Dif. 3,3% IC 95% -5,7% a **12,3%**, $p=0,354$). A não-inferioridade mantém-se após 12 meses. A viabilidade do enxerto foi semelhante em 12 meses para os dois grupos (85,6% para a forma de liberação imediata e 85,3% para a de liberação prolongada; $p=0,879$, dif. De tratamentos 0,3% IC 95% -6,8% a +6,1%). A sobrevida foi semelhante em ambos os grupos com taxas de sobrevida em 12 meses de 90,8% e de 89,2% para os grupos que receberam a forma de liberação imediata e prolongada, respectivamente ($p=0,535$, dif. tratamentos=1,6% IC 95% -7,2% a +3,8%). Em análise *post hoc* não programada identificou-se que a mortalidade foi significativamente maior entre as mulheres que utilizaram a forma de liberação prolongada (18,4%) em relação às que utilizaram a forma de liberação imediata (7,8%). Esse cenário não se repete quando se avalia a mortalidade entre os participantes do sexo masculino (6,8%, para liberação prolongada e 10,6%, para liberação imediata). Os responsáveis pelo estudo não identificaram uma explicação científica plausível para esse aparente aumento da mortalidade entre as mulheres que utilizaram a forma de liberação prolongada.

Utilizando-se esses esquemas e nesse mesmo público atinge-se, em até duas semanas após o início do tratamento, uma maior biodisponibilidade com a utilização da forma de liberação prolongada em doses maiores. As razões entre áreas sob a curva para as formas de liberação prolongada e imediata são 147,9%; 142,2%; 143,9% e 124,8% para os dias 1, 3, 7 e 14 após o início do tratamento. O tempo para a concentração máxima é maior, de 3 a 4 horas, para a forma de liberação prolongada em relação à de liberação imediata (1 a 2 horas) (Ericzon *et al.*, 2017, subestudo de Trunečka *et al.*, 2010).

Quando o aumento de doses não é feito para a forma de liberação prolongada e na hipótese de administração de doses semelhantes, observa-se uma biodisponibilidade menor para a forma de liberação prolongada em até 24 horas após a administração, como se demonstra no estudo de Shin e colaboradores (2018). Nesse estudo, 86 indivíduos foram tratados com doses de 0,025 a 0,05 de tacrolimo de liberação imediata e prolongada, identificando-se após 24 horas menor área sob a curva para o grupo que recebeu a forma de liberação prolongada.

Em outro estudo de não inferioridade, aberto, multicêntrico, de fase IIIb (Trunečka *et al.*, 2015), o mesmo grupo investigou o efeito da diminuição da dose de tacrolimo de liberação prolongada de 0,2 mg/Kg/dia para uma faixa de 0,15 a 0,175 mg/Kg/dia na função renal (taxa de filtração glomerular) de participantes recém transplantados ($n=570$). O grupo que recebeu a dose diminuída pôde utilizar basiliximabe, micofenolato de mofetila e corticoides, enquanto que o grupo controle fez uso de micofenolato de mofetila e corticoides. O esquema com doses menores de tacrolimo foi considerado não-inferior ao esquema com dose de 0,2 mg/Kg/dia, em relação à manutenção da taxa de filtração glomerular (76,4 vs. 67,4 mL/min/1,73m²; Braço 2 vs. Braço 1: $p = 0,001$, (IC 95%: 3,3 a 14,8). Além disso, avaliou-se também o efeito do aumento do tempo entre o final do transplante e a administração da primeira dose de tacrolimo de liberação prolongada, dilatando de um para cinco dias o início do tratamento com tacrolimo de liberação prolongada na dose de 0,2 mg/Kg/dia. Esse esquema de tratamento também foi considerado não-inferior ao original (início imediato) quando se avaliou a taxa de filtração glomerular (73,3 vs. 67,4 mL/min/1,73m²; Braço 3 vs. Braço 1: $p = 0,047$, (IC 95%: 0,1 a 11,8). A viabilidade do



enxerto e a sobrevida dos participantes foi comparável entre os grupos e não se identificaram diferenças de mortalidade entre os sexos.

Em outro estudo de não-inferioridade controlado randomizado e aberto (Kim *et al.*, 2016), participaram adultos transplantados há pelo mesmo 12 meses e em uso estável de tacrolimo de liberação imediata (n=94) e micofenolato de mofetila. Em um braço os participantes fizeram a conversão de tratamento para a forma de liberação prolongada (dose 1:1), enquanto, no outro braço comparador, continuou-se com o esquema de tratamento com a forma de liberação imediata e micofenolato de mofetila. Não foram registrados eventos de rejeição aguda comprovada por biópsia, desfecho primário do estudo, ou registros de perda de enxerto ou mortes após 6 meses de estudo.

De forma semelhante ao delineamento do estudo de Kim e colaboradores (2016), nos estudos observacionais tratam-se dos efeitos da conversão para a forma de liberação prolongada em doses equivalentes (1:1) em indivíduos já em fase de manutenção com esquemas terapêuticos que incluem tacrolimo. Os estudos foram conduzidos na Europa e Ásia e tem tempo de seguimento de aproximadamente 1 ano. A conversão para a forma de liberação prolongada foi considerada segura, não se identificando alterações significativas em parâmetros identificadores de função hepática, função renal, além de glicemia em jejum, perfil lipídico e pressão sanguínea. Não houve alterações marcantes também quando se avaliaram o desenvolvimento de hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia, além da manutenção da normalidade de parâmetros bioquímicos de funcionamento renal e hepático como proteinúria, creatinina, colesterol, tempo de protrombina, bilirrubina, ureia, ácido úrico, clearance de creatinina e glicemia. Na maioria dos estudos registrou-se a necessidade de ajuste de dose da forma de liberação prolongada, dada a observada queda dos níveis séricos da droga nas primeiras semanas após a conversão.

Dentre os estudos incluídos destaca-se a avaliação da base de registros europeia de transplantes conduzida pelo grupo de Adam e colaboradores (2015) em função da grande casuística do estudo em que se incluíram 3.800 casos de transplante hepático em fase de manutenção com regimes terapêuticos em que se incluíam tacrolimo de liberação imediata e prolongada. Após três anos de seguimento foi observado um aumento significativo de 8% na sobrevida do enxerto no grupo que recebeu a forma de liberação prolongada, mas sem diferença significativa na sobrevida dos participantes quando se compararam grupos em uso da forma de liberação prolongada e imediata por intenção de tratar. Observa-se, entretanto, benefício com aumento de sobrevida (7%), quando se comparam as informações de sobrevida após ajuste de fatores de risco que conhecidamente afetam os desfechos avaliados, balanceando-os entre os dois grupos. Não foram identificadas diferenças na mortalidade em função do gênero.



Tabela 3 – Características dos estudos incluídos pelo demandante

Estudo. País	Desenho do estudo. Tempo de acompanhamento	Pacientes (estágio da imunossupressão)	Medicamentos utilizados	Braços	Desfechos e efeitos
ESTUDOS CLÍNICOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS					
Kim <i>et al.</i> , 2016. Coreia do Sul	Aberto. Estudo de não-inferioridade. Acompanhamento por seis meses. Fase IV	Adultos, transplantados há pelo menos 12 meses (transplante primário de doador vivo ou cadáver). Em tratamento de manutenção por pelo menos 12 meses, com níveis séricos de tacrolimo entre 1 e 10 ng/mL. Função renal normal.	Tacrolimo (1mg/dia para ambos). Micofenolato de mofetila	1. Tacrolimo de liberação prolongada (1x ao dia). Conversão a partir de tratamento 2x ao dia (dose 1:1) (n=48). 2. Tacrolimo de liberação imediata (2x ao dia) (n=46).	1. Rejeição aguda comprovada por biópsia hepática (não ocorreram eventos). 2. Perda do enxerto (não ocorreram eventos). 3. Morte após 6 meses (não ocorreram eventos)
Trunečka <i>et al.</i> , 2010. Multicêntrico (Brasil, Canadá, Austrália, Nova Zelândia e 12 países europeus)	Estudo de não-inferioridade. Duplo-cego, com placebo utilizado para mascaramento (<i>double-dummy</i>) até 24 semanas. Fase III.	Adultos em transplante primário que receberam dentro das primeiras 24 horas após o transplante a primeira dose de tacrolimo e fizeram a manutenção com esquema com tacrolimo. Excluídos: histórico de câncer, presença de infecção sistêmica e creatinina sérica maior que 200 µmol/L no pré-transplante.	Não foi inicialmente permitido o uso de micofenolato de mofetila ou de anticorpos (timoglobulina ou basiliximabe) na fase de indução. Indução feita com corticosteroides (metilprednisolona).	1. Placebo tacrolimo (1x ao dia) + tacrolimo (0,1 mg/Kg/dia – divididos em duas tomadas) + corticosteroides (n=234). 2. Tacrolimo (0,2 mg/Kg/dia - 1x ao dia) + placebo tacrolimo (2x ao dia) + corticosteroides (n=237).	Desfecho primário por intenção de tratar– rejeição aguda comprovada por biópsia em 24 semanas (29,3% no grupo de liberação imediata e 32,6% no grupo de liberação prolongada, Dif. 3,3% IC 95% -5,7% a 12,3% , p=0,354). Medicamento não-inferior para o desfecho dado o limite de 15% de não-inferioridade.
ESTUDOS OBSERVACIONAIS					
Adam <i>et al.</i> , 2015. Multicêntrico	Retrospectivo. Avaliação de base de dados europeia de registro de transplantes de fígado (21 centros na Europa). Tempo de seguimento de 3 anos.	Adultos, transplantados entre 2008 e 2012 (transplante primário). Tratamento de indução (após 1 mês) e de manutenção.	Tacrolimo de liberação imediata e prolongada. Micofenolato de mofetila e corticoides.	1. Tacrolimo de liberação prolongada (1x ao dia). 2. Tacrolimo de liberação imediata (2x ao dia) N=3.883 (análise multivariada)	Análise multivariada 1. Perda do enxerto (RR 1,81 IC 95% 1,26 a 2,61, p=0,001); 2. Mortalidade (RR 1,72 IC 95% 1,19 a 2,49, p=0,004). Análise de Kaplan-Meier 1. Perda do enxerto – 8% menor no grupo de liberação prolongada (p=0,01). 2. Sobrevida em três anos – sem diferença estatística na análise por intenção de tratar e de 7% menor para o grupo liberação prolongada na análise com população ajustada.
Kim <i>et al.</i> , 2015. Coreia do Sul	Prospectivo. Mediana do tempo de seguimento 13,5 meses (12 a 15,1) após a conversão	Adultos, transplantados (doador vivo) com níveis séricos estáveis de tacrolimo entre 3 e 5 ng/mL em fase de manutenção. Funções hepática e renal normais. Seguimento de pelo menos 12 meses após transplante. Sem histórico de rejeição.	Tacrolimo de liberação imediata e prolongada.	Conversão de tacrolimo de liberação imediata para tacrolimo de liberação prolongada. N=229	1. Sobrevida em 1 ano (97,4% - 6 mortes ¹); 2. Viabilidade do enxerto em 1 ano² (100%); 3. Rejeição aguda (não ocorreram eventos); 4. Função hepática (normal); 5. Função renal (normal); 6. Glicemia em jejum (normal); 7. Perfil lipídico (normal); 8. Pressão sanguínea (estável).
Valente <i>et al.</i> , 2013. Itália	Prospectivo. Mediana do tempo de seguimento 21 meses (6 a 35) após a conversão	Adultos em fase de manutenção (mediana de 38 meses pós transplante). Seguimento de pelo menos 8 meses	Tacrolimo de liberação imediata em associação a micofenolato de mofetila. Conversão	Conversão de tacrolimo de liberação imediata para tacrolimo de liberação prolongada (1:1 mg). N=34	1. Função renal (melhorou filtração glomerular); 2. Função hepática (normal); 3. Parâmetros metabólicos (normais)



		após o transplante, sem histórico de rejeição aguda no último ano.	para a forma de liberação prolongada.		
Weiler <i>et al.</i> , 2013. Alemanha	Prospectivo. <i>Crossover</i> . Seguimento de 18 meses	Adultos, transplantados há pelo menos 6 meses. Pacientes ambulatoriais em fase de manutenção.	Tacrolimo de liberação imediata em monoterapia ou em associação a micofenolato de mofetila, azatioprina, sirolimo ou prednisona. Conversão para a forma de liberação prolongada.	Conversão de tacrolimo de liberação imediata para tacrolimo de liberação prolongada (manutenção da mesma dose). N=61	1. Rejeição do enxerto (1 episódio no grupo de liberação imediata, não houve diferença estatística entre as fases); 2. Segurança (Não houve diferenças em hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia, proteinúria, creatinina, colesterol, tempo de protrombina, bilirrubina, ureia, ácido úrico, clearance de creatinina e glicemia. Houve aumento significativo da hemoglobina glicada em indivíduos em uso da forma de liberação prolongada).
Dumortier, Guillaud, Boillot 2013. França	Retrospectivo. Base de dados hospitalar. A média de tempo de seguimento foi de 24 ± 11 meses.	Adultos, com seguimento pós-transplante de pelo menos 6 meses e sem histórico de rejeição de transplante nos últimos 3 meses.	Tacrolimo de liberação imediata em monoterapia ou em associação a micofenolato de mofetila, azatioprina ou corticosteroides. Conversão para a forma de liberação prolongada.	Conversão de tacrolimo de liberação imediata para tacrolimo de liberação prolongada (1:1). N=394	1. Função hepática (normal); 2. Função renal (normal); 3. Episódios de rejeição (ocorrem em 7 pacientes, 1,8%); 4. Pressão arterial (não houve diferença entre os períodos; 21% usavam anti-hipertensivos); 5. Diabetes (aumento sem significância estatística); 6. Dislipidemia (manutenção dos mesmos níveis em ambas as fases).
Beckebaum <i>et al.</i> , 2011. Alemanha	Prospectivo. Um ano de seguimento.	Adultos transplantados há mais de seis meses antes do início do estudo (fase de manutenção). Somente indivíduos recebendo o primeiro transplante (doador vivo ou cadáver). Sem histórico de rejeição nos últimos 12 meses.	Tacrolimo de liberação imediata em monoterapia ou em associação a outros imunossuppressores. Conversão para a forma de liberação prolongada.	Conversão de tacrolimo de liberação imediata para tacrolimo de liberação prolongada (1:1 mg). N=119	1. Rejeição aguda em 1 ano (não ocorreram eventos); 2. Sobrevida do enxerto (em 96% dos pacientes); 3. Sobrevida (96% - 5 mortes³) ; 4. Função renal (não houve alteração); 5. Enzimas hepáticas e bilirrubina (não houve alterações); 6. Glicemia em jejum e hemoglobina glicada (não houve alterações).
Marin-Gomez <i>et al.</i> , 2009. Espanha	Prospectivo. Seis meses de seguimento em média.	Adultos transplantados há mais de seis meses em fase de manutenção com níveis séricos estáveis de tacrolimo. Funções hepática e renal normais.	Tacrolimo de liberação imediata. Conversão para a forma de liberação prolongada.	Conversão de tacrolimo de liberação imediata para tacrolimo de liberação prolongada (1:1 mg). N=79	1. Função hepática (não houve alterações); 2. Função renal (não houve alterações); 3. Episódios de rejeição aguda (não foram registrados eventos); 4. Descontinuação do tratamento (dois episódios por perda de função renal); 5. Mortalidade (1 indivíduo por câncer).
Considine <i>et al.</i> , 2014. Inglaterra	Retrospectivo. Base de dados hospitalar. Seguimento entre 8 e 20 meses.	Adultos e adolescentes (<19 anos) em fase de manutenção e em uso de tacrolimo. Incluídos transplantados primários ou submetidos a transplantes subsequentes.	Fase de indução com antagonista de receptor de interleucina-2. Utilizou-se também associação com micofenolato de mofetila ou sirolimo.	1. Conversão da forma de liberação imediata para a forma de liberação prolongada em menos de 1 mês após o transplante (n=64) 2. Conversão da forma de liberação imediata para a forma de liberação prolongada em mais de 1 mês após o transplante (n=65) 3. Manutenção na forma de liberação imediata (n=60)	1. Função renal (mais prejudicada no grupo que se submeteu à conversão em tempo maior que 1 mês após o transplante. Não foi diferente para os outros grupos); 2. Rejeição aguda (não houve diferença entre os grupos 1 e 3, conversão <1 mês e manutenção na forma de liberação imediata – 28,1% vs. 28,3%. Maior frequência no grupo 2 em relação ao grupo 3,



					conversão depois de um mês e manutenção na liberação imediata – 58,5% vs. 28,3% ⁵); 3. Mortalidade (quatro mortes ⁴)
Tanaka <i>et al.</i> , 2013. Japão	Retrospectivo. Base de dados hospitalar.	Adultos, crianças e adolescentes com função hepática normal por pelo menos três meses antes da conversão. Pacientes ambulatoriais em fase de manutenção com tacrolimo.	Tacrolimo de liberação imediata associado ou não a corticoides e tacrolimo de liberação prolongada.	Conversão de tacrolimo de liberação imediata para tacrolimo de liberação prolongada (1:1 mg). N=21	1. Função hepática (não houve alterações); 2. Função renal (não houve alterações); 3. Glicemia em jejum (não houve alterações);
Carcas-Sansuán <i>et al.</i> , 2013. Espanha	Prospectivo. Em hospital terciário. Seguimento de 1 ano.	Adolescentes (12 a 18 anos). Em fase de manutenção com tacrolimo e função hepática estável. Exclusão: casos de rejeição aguda no período de 90 dias antes do início do estudo.	Tacrolimo de liberação imediata associado ou não a corticoides e micofenolato de mofetila. Clotrimazol, tediprima, magnésio, ácido ursodesoxicólico, valganciclovir e omeprazol. Tacrolimo de liberação prolongada.	Conversão de tacrolimo de liberação imediata para tacrolimo de liberação prolongada (1:1). N=20	Os parâmetros Cmax (concentração sérica máxima) e AUC (0-24h) (extensão absorvida) foram similares entre as formas de liberação imediata e prolongada. Coeficientes de variação interindividual para os parâmetros Cmax e AUC ₀₋₂₄ foram similares (respectivamente, 28,2% e 28,5% para liberação imediata vs. 29,10% e 28,8% para liberação prolongada)
Heffron <i>et al.</i> , 2007. Estados Unidos	Prospectivo. Vários hospitais pediátricos.	Adolescentes e crianças menores que 12 anos. Transplantados por pelo menos 6 meses e em tratamento de manutenção estável por pelo menos 2 semanas com tacrolimo. Função renal normal. Exclusão: casos de rejeição aguda nos últimos 90 dias antes do início do estudo.	Tacrolimo de liberação imediata associado ou não a prednisona e micofenolato de mofetila. Tacrolimo de liberação prolongada.	Conversão de tacrolimo de liberação imediata para tacrolimo de liberação prolongada (1:1). N=18	A razão entre os lnAUC ₀₋₂₄ para as formas de liberação prolongada e imediata foi de 100,9% (IC 90% 90,8 a 112,1). As formulações foram consideradas equivalentes. Não houve, em um ano, casos de rejeição aguda, descontinuação da forma de liberação prolongada, perda de enxerto ou mortes



Tabela 4 – Características dos estudos incluídos pela Secretaria Executiva da CONITEC

Estudo. País	Desenho do estudo. Tempo de acompanhamento	Pacientes (estágio da imunossupressão)	Medicamentos utilizados	Braços	Desfechos e efeitos
ESTUDOS CLÍNICOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS					
Shin <i>et al.</i> , 2018. Coréia do Sul.	Aberto. Fase IV. Seis meses de acompanhamento.	Adultos, início do estudo com tacrolimo oral imediatamente após quatro dias de infusão intravenosa com tacrolimo (<i>de novo</i>). Excluídos: história prévia de câncer e infecção sistêmica. Função renal comprometida.	Corticosteroides, micofenolato de mofetila, basiliximabe	1. Tacrolimo de liberação imediata após 4 dias de tratamento IV com tacrolimo (dose diária de 0,025-0,05 mg/Kg) (n=47) 2. Tacrolimo de liberação prolongada após tratamento com tacrolimo IV (dose diária 0,025-0,05 mg/Kg) (n=39)	1. Área sob a curva (equivalência) AUC₀₋₂₄ – menor para a formulação de liberação prolongada para as mesmas doses que a de imediata. 2. Frequência de rejeição aguda não comprovada por biópsia – maior para a forma de liberação prolongada (16% vs. 10%) 3. Rejeições agudas comprovadas por biópsia – uma em cada grupo. 4. Não houve casos de rejeição crônica, perda de enxerto ou mortes.
Ericzon <i>et al.</i> , 2017. Multicêntrico (11 centros) (Subestudo de Trunečka <i>et al.</i> , 2010.)	Duplo-cego, com mascaramento de placebo (<i>double-dummy</i>). Fase III. Até 14 dias de seguimento.	Adultos em transplante primário que receberam dentro das primeiras 24 horas após o transplante a primeira dose de tacrolimo e fizeram a manutenção com esquema com tacrolimo. Excluídos: histórico de câncer, presença de infecção sistêmica e creatinina sérica maior que 200 µmol/L no pré-transplante.	Tacrolimo de liberação imediata e prolongada. Corticoides.	1. Tacrolimo de liberação imediata (n=12) 2. Tacrolimo de liberação prolongada (2x a dose do de liberação imediata) (n=13)	1. Área sob a curva (equivalência) AUC – maior para a forma de liberação prolongada - razão entre liberação prolongada e liberação imediata nos dias 1, 3, 7 e 14 = 147,9%; 142,2%; 143,9% e 124,8%, respectivamente. 2. Tempo para concentração máxima (T_{máx}) – liberação prolongada (3 a 4 horas) vs. Liberação imediata (1 a 2 horas).
Trunečka <i>et al.</i> , 2015. Multicêntrico. (DIAMOND)	Aberto. Fase IIIb. Até 24 semanas.	Adultos em transplante primário.	Nos braços 2 e 3 basiliximabe (BAL). Para todos micofenolato de mofetila (MMF) e corticoides.	1. Tacrolimo de liberação prolongada um dia após o transplante (dose – 0,2 mg/Kg/dia) + MMF (n=283) 2. Tacrolimo de liberação prolongada um dia após o transplante (dose – 0,15 a 0,175 mg/Kg/dia) +MMF + BAL (n=287) 3. Tacrolimo de liberação prolongada no quinto dia após o transplante (dose – 0,2 mg/Kg/dia) + MMF + BAL. (n=274).	Não-inferioridade dos braços 2 e 3 em relação ao braço 1 (função renal em seis meses – taxa de filtração glomerular MDRD) - os esquemas de tratamento dos braços 2 e 3 são não-inferiores ao do braço 1 (respectivamente, 76,4 e 73,3 vs. 67,4 mL/min/1,73m ² ; Braço 2 vs. 1: p = 0,001, (IC 95%: 3,3 a 14,8); Braço 3 vs. 1: p = 0,047, (IC 95% 0,1 a 11,8).



5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

5.1 ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE

O demandante considerou o estudo observacional retrospectivo de Adam e colaboradores (2015) elaborado com informações provenientes do registro de transplantes europeu para a fundamentação da escolha do estudo de custo-efetividade como modelo para a avaliação econômica. Trata-se de estudo com tempo de acompanhamento de três anos no qual se conduzem, pelo método de Kaplan-Meier, avaliações dos desfechos de viabilidade do enxerto e de sobrevida partindo-se de dados dos participantes tratados de duas formas: uma análise com população com tempo de seguimento de pelo menos 1 mês e uma análise com população para a qual se ajustaram fatores de risco para perda de enxerto e mortalidade, balanceando-os entre os grupos que receberam a forma de liberação imediata e a forma de liberação prolongada. Partindo-se dessas duas análises registraram-se aumento significativo na viabilidade do enxerto de 8% no grupo que recebeu a forma de liberação prolongada, mas sem diferenças significativas na sobrevida entre os grupos nos três anos de acompanhamento, quando se avaliaram os dados não ajustados por fatores de risco e aumentos na viabilidade do enxerto (8%) e na sobrevida global (7%) quando se avaliaram os dados ajustados por fatores de risco conhecidamente interferentes nos desfechos avaliados. Dessa forma, esses incrementos nesses desfechos de efetividade foram utilizados pelo demandante como subsídio para considerar o medicamento com a forma de liberação prolongada mais efetivo.

Deve-se mencionar, entretanto, que há estudos de melhor qualidade metodológica, estudos controlados randomizados, em que se avalia a rejeição aguda do enxerto comprovada por biópsia hepática durante seis meses (Trunečka *et al.*, 2010 e Kim *et al.*, 2016). De acordo com os resultados desses estudos a forma de liberação prolongada é não-inferior à de liberação imediata, não se atingindo nos estudos o limite para se comprovar superioridade. Não se demonstra nesses estudos, da mesma forma, um benefício em sobrevida.

Essa aparente incongruência entre os resultados provenientes desses estudos é discutida por Adam e colaboradores, que formulam a hipótese de que os efeitos da forma de liberação prolongada tanto na diminuição da variação dos níveis séricos de tacrolimo ao longo do tratamento quanto no aumento da adesão ao tratamento seriam cumulativos e observáveis em períodos de tempo mais longos que os utilizados nos estudos clínicos controlados randomizados, de seis meses. É aceitável que se escolha o estudo de Adam e colaboradores quando se considera essa limitação de tempo dos estudos controlados, destacando-se, entretanto que os efeitos observados são de pequena magnitude e que esse delineamento de estudo está sujeito à interferência de fatores de confusão devido à falta de randomização.

O estudo foi elaborado na perspectiva do SUS com horizontes temporais de 3 anos (tempo de seguimento do estudo de Adam) e de 30 anos, utilizando a distribuição de Weibull para



extrapolar os dados de sobrevida não disponíveis nesse último cenário. Os desfechos de efetividade utilizados foram a taxa de perda do enxerto e anos de vida salvos. Foram utilizadas taxas de desconto anuais de 5% para os custos e desfechos.

Foi apresentado um modelo de Markov para simular a trajetória de indivíduos transplantados e que fazem tratamento imunossupressor para evitar rejeição de enxerto. O modelo compreende três estados de saúde: “vivo com enxerto”; “vivo sem enxerto” e “morto”. Os indivíduos iniciam a simulação no estado vivo com enxerto e podem permanecer assim, perder o enxerto ou morrer. Quando perdem o enxerto são submetidos ao retransplante, migram para o estado vivo sem enxerto, estão automaticamente sujeitos a taxa de mortalidade diferente daqueles que permanecem com o enxerto e podem permanecer nesse estado ou morrer (**Figura 3**).

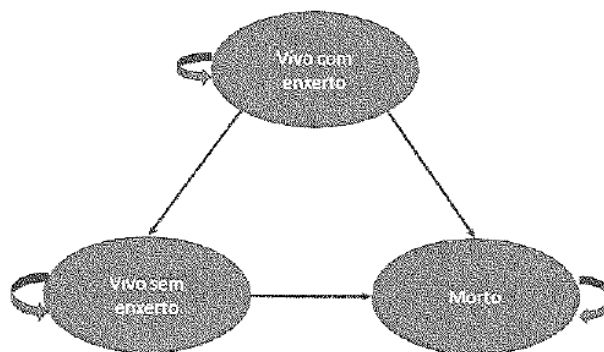


Figura 3 – Modelo de Markov apresentado pelo demandante.

Segundo o demandante as informações de sobrevida utilizadas no modelo com horizonte temporal de três anos foram provenientes das análises de Kaplan-Meier do estudo de Adam e colaboradores (sobrevida e viabilidade de enxerto), entretanto, não fica claro se as informações provêm de análise da população ajustada ou não. Há uma diferença importante aí, considerando-se que somente há um ganho de sobrevida significativo na análise proveniente dos dados da população ajustada. Para a análise com horizonte de 30 anos os dados faltantes foram estimados pelo método de Weibull.

Em relação aos custos e gastos de recursos consideraram-se os gastos com os medicamentos; os custos com acompanhamento pós-transplante, acompanhamento pós-perda de enxerto (incluindo retransplante para 100% dos pacientes que perdem o enxerto) e de morte. Os custos associados aos estados de saúde foram obtidos pelo somatório de itens de custos relativos aos exames laboratoriais e diagnósticos necessários às fases de acompanhamento pós-transplante e pós-perda de enxerto. Foi considerado também o custo do retransplante no acompanhamento pós-perda de enxerto (**Tabela 5**).



Tabela 5 – Custos associados aos estados de saúde

Itens de custo	Primeiro mês (R\$)	Meses subsequentes (R\$)
Acompanhamento pós-transplante	R\$ 236,22	R\$ 168,74
Acompanhamento pós perda do enxerto	R\$ 109.842,68*	R\$ 260,82
Morte	R\$ 5.095,83	R\$ 5.095,83

* Incluso o custo do retransplante.

Não fica claro, entretanto, a valoração do estado de morte na perspectiva do SUS, uma vez que a internação com morte subsequente deveria ser valorada nos estados anteriores ao de morte. Os valores utilizados para os transplantes não estão de acordo com os disponíveis na Tabela de Procedimentos do SUS e superestimados em relação ao valor de ressarcimento da Tabela.

Outra questão que não parece adequada diz respeito à utilização da dose de tacrolimo para cálculo dos custos com medicamentos proveniente de estudo sobre a utilização do medicamento em transplante renal, havendo ampla literatura a respeito da utilização do medicamento em transplante hepático.

Os resultados da análise para o horizonte temporal de 3 anos apontam para uma dominância da tecnologia em análise, o tacrolimo de liberação prolongada, em relação ao medicamento já incorporado ao SUS, de liberação imediata. Na simulação o uso da forma de liberação imediata causou um gasto total adicional de R\$ 3 mil reais em média por paciente, em função de causar maior frequência de acompanhamento com retransplante e mais mortalidade, valorada no modelo do demandante. Em contrapartida demonstrou um pior desempenho, ocasionando mais perdas de enxerto e mortes (**Tabela 6**).

Tabela 6 – Resultados da análise no horizonte temporal de 3 anos

Desfechos	Prograf XL	Tacrolimo	Incremental
Custo total	R\$27.729,90	R\$31.041,66	{R\$3.311,75}
Imunossupressão	R\$7.243,75	R\$2.410,54	R\$4.833,20
Acompanhamento	R\$19.921,65	R\$27.680,24	{R\$7.758,59}
Morte	R\$564,51	R\$950,88	{R\$386,36}
Perda de enxerto	12%	19%	-8%
Sobrevida	2,76	2,57	0,19
RCEI (R\$ / ano de vida salvo)	-	-	Cost-saving

RCEI: Razão custo-efetividade incremental

Em uma simulação de 30 anos essa dominância não se mantém e os resultados apontam para um cenário de maior efetividade associada a um maior gasto da tecnologia de liberação prolongada em relação à de liberação imediata. Quando se avaliam os anos de vida salvos, a relação de custo-efetividade incremental é de R\$ 13.722,00 por ano de vida salvo.



O demandante apresentou análise de sensibilidade univariada e probabilística para o cenário de simulação por 30 anos apenas. Na análise univariada o parâmetro cuja variação causou maior impacto foi a taxa de pacientes retransplantados após perda do enxerto, elevando a razão de custo-efetividade incremental à medida em que mais indivíduos no modelo são admitidos para retransplante. Já na análise probabilística foram avaliados os seguintes parâmetros: taxa de retransplante (média 100% - DP 0,10); valorização do estado morte (média R\$ 5.095,83, DP R\$ 510,00); peso médio do paciente (70 Kg, 7Kg); dose média por Kg/dia (0,075, 0,008); acompanhamento pós-transplante (R\$ 236,22, R\$ 23,62) e idade média dos pacientes (51 anos, 5,1 anos). Em nenhuma das análises, iterações, houve alteração do cenário inicial com a tecnologia em análise mais efetiva e com maior custo.

Os resultados da análise do demandante são incertos dadas algumas fragilidades metodológicas do estudo apontadas nesse parecer. Não fica claro se foram utilizadas as análises de sobrevida com informações provenientes da população ajustada para a qual se observa um aumento de sobrevida significativo ou para a população geral, não ajustada, na qual não há benefício em sobrevida significativo. A valoração do estado “morte” não está adequada nessa perspectiva de análise e os valores atribuídos aos transplantes estão supervalorados. Presume-se que todos os indivíduos que sofrem perda de enxerto são retransplantados, mas não se faz referência à fonte dessa informação. Não fica claro se, no primeiro cenário de três anos, os gastos com os medicamentos seriam de fato suplantados pela economia de gastos em saúde projetada e, no cenário de 30 anos, qual a real magnitude do gasto incremental por ano de vida salvo.

5.2. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante não declarou a perspectiva da análise, depreendendo-se a partir dos dados apresentados se tratar de uma projeção de impacto orçamentário para um horizonte de cinco anos.

Para o cálculo da população elegível partiu-se da série histórica de transplantes hepáticos realizados no Brasil entre 2008 e 2016, segundo informações extraídas do DATASUS. Os indivíduos transplantados utilizariam após o transplante o tratamento de imunossupressão com tacrolimo. A projeção da população que receberia os transplantes no período de 2018 a 2022 foi calculada por projeção linear utilizando-se os dados da série histórica. Entretanto, os pacientes que iniciam a imunossupressão permanecem em tratamento nos anos subsequentes, sendo a projeção para o próximo ano cumulativa (**Tabela 7**).



Tabela 7 – Estimativa da população elegível para receber tacrolimo durante o período de 2018 a 2022.

Projeção	2018	2019	2020	2021	2022
Ano 1	1.708	1.761	1.812	1.861	1.913
Ano 2	-	1.708	1.761	1.812	1.861
Ano 2	-	-	1.708	1.761	1.812
Ano 3	-	-	-	1.708	1.761
Ano 4	-	-	-	-	1.708
Total	1.708	3.469	5.281	7.142	9.054

Após a estimativa da população elegível para receber tacrolimo após transplante hepático, estimou-se, a partir de estudo de adesão em indivíduos que receberam tacrolimo após transplante renal, que 39% dos indivíduos em até cinco anos seriam tratados com a forma de liberação prolongada. Essa conversão seria gradual ao longo do período (10%; 20%; 28%;34% e 39%). **Não fica claro o porquê da utilização de informações provenientes de estudo com pacientes submetidos a transplante renal.**

Os custos considerados foram somente os dos medicamentos calculando-se o custo médio de tratamento com base em população de peso médio de 70 Kg e dose média de 0,075 mg/Kg/dia. Assim fazendo e considerando o valor diferencial dos medicamentos estimam-se gastos anuais para a forma de liberação prolongada de R\$ 2.593,00 por paciente e de R\$ 925,20 por paciente para a forma de liberação imediata.

Considerando os pressupostos utilizados e as estimativas de população elegível, velocidade de difusão da tecnologia no SUS (*market share*) e estimativas de gastos por paciente para ambas as formas do medicamento tacrolimo obtém-se a projeção de impacto orçamentário incremental. O demandante considerou, para o cálculo do impacto incremental: **1. Um cenário projetado=** somatório dos gastos relativos ao uso das formas de liberação prolongada e imediata de acordo com as taxas de difusão definidas e, **2. Um cenário de referência=** gastos somente com a forma de liberação imediata. O impacto orçamentário incremental se calculou pela subtração dos gastos do cenário projetado pelos gastos do cenário de referência para cada ano (**Tabela 8**).

Tabela 8 – Projeção de impacto orçamentário incremental (em R\$) de uma possível incorporação de tacrolimo de liberação prolongada ao SUS no período de 2018 a 2022.

	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Cenário projetado	1.865.163	4.366.215	7.350.753	10.654.964	14.262.936	38.500.031
Cenário referência	1.580.438	3.209.718	4.886.053	6.607.610	8.377.116	24.660.934
Incremental	284.725	1.156.497	2.464.700	4.047.354	5.885.820	13.839.097



De maneira geral, a análise do demandante parece adequada com algumas importantes ressalvas, dos dados captados da base DATASUS estarem em desacordo com os dados do Sistema Nacional de Transplantes (SIG/SNT, em 06/03/2017) de forma que os dados informados informam frequência menor de transplantes de fígado do que aqueles extraídos do SIG/SNT, da utilização de informações para cálculo das taxas de difusão da tecnologia no SUS a partir de informações extraídas de estudo de adesão em indivíduos tratados com tacrolimo após transplante renal. É importante que análise seja reavaliada para que essas informações sejam corrigidas gerando assim uma estimativa mais adequada do impacto de uma possível incorporação do medicamento em análise.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência disponível sobre a utilização de tacrolimo de liberação prolongada na prevenção de rejeição aguda de transplante hepático é de alta qualidade baseando-se em estudos controlados randomizados duplo-cegos de boa qualidade metodológica. De acordo com essa evidência o medicamento em associação a corticoides é não-inferior ao tacrolimo de liberação imediata quando se avalia o efeito na diminuição de rejeição aguda somente em adultos recém transplantados (*de novo*) ou já em fase de manutenção com a forma de liberação imediata, após conversão para a forma de liberação prolongada. Além disso, é possível, mas com um grau maior de incerteza, que em longo prazo o medicamento tenha um efeito marginal no aumento da sobrevida. Em função de limitações metodológicas, permanece uma incerteza a respeito da custo-efetividade e impacto orçamentário relativos a uma possível incorporação do medicamento ao SUS.

7. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Os membros presentes na 71ª reunião ordinária da CONITEC de 03/10/2018 decidiram por unanimidade recomendar de forma preliminar a não incorporação de tacrolimo de liberação prolongada como imunossupressor em transplante hepático no SUS. A Comissão entendeu que o medicamento é não-inferior à forma de liberação imediata já incorporada, não se demonstrando a superioridade, e que, dessa forma, não se justifica a proposta de preço superior submetida pelo demandante.



8. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da CONITEC foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 56/2018 entre os dias 16/10/2018 e 05/11/2018. Não foram recebidas contribuições técnico-científicas e **05 contribuições** de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais, c) classificação dos conteúdos em favoráveis ou não favoráveis à recomendação inicial da CONITEC e d) categorização das unidades de significado.

A seguir, será apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da CONITEC (<http://conitec.gov.br>).

8.1. Contribuições técnico-científicas

Não foram identificadas contribuições técnico-científicas para essa consulta pública.

8.2. Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira se refere às características do participante e a segunda, às contribuições acerca do relatório em consulta, que estão estruturadas em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

Foram recebidas **05 contribuições** sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, que foram estratificadas conforme as características a) experiência profissional e b) experiência pessoal.

– Perfil dos participantes

Das cinco contribuições recebidas de experiência ou opinião, três provem do estado da Paraíba, uma do Paraná e uma de São Paulo. Ainda em relação à origem das contribuições, uma



foi emitida por profissional de saúde, três por interessados no tema, e uma por familiar, amigo ou cuidador de pacientes todas feitas por pessoas físicas. Em relação às características demográficas, foram recebidas duas contribuições de indivíduos do sexo feminino e três do sexo masculino, na faixa etária de 21 a 59 anos e autodeclarados de cor branca, parda e amarela.

– **Experiência profissional**

Foi identificado um relato de experiência profissional com o medicamento avaliado e com outras tecnologias (tacrolimo de liberação imediata). Tais experiências foram coletadas e estratificadas em positivas e negativas.

Positivas

Como experiências positivas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas unidades de significado de acordo com a tecnologia considerada:

Tacrolimo de liberação prolongada:

Eficácia/efetividade:

“MAIOR SUCESSO NO TRATAMENTO”; “MENOR TAXA E REJEIÇÃO”

Perfil de efeitos adversos:

“MENOS EFEITOS ADVERSOS”

Aderência/administração:

“MAIOR ADESÃO AO TRATAMENTO”

Tacrolimo de liberação imediata:

Eficácia/efetividade:

“MANTEM O PACIENTE VIVO”

Negativas

Como experiências negativas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas unidades de significado de acordo com a tecnologia considerada:



Tacrolimo de liberação prolongada:

Efeitos negativos:

“SEM EFEITOS NEGATIVOS”

Tacrolimo de liberação imediata:

Eficácia/efetividade:

“AUMENTO NA TAXA DE REJEIÇÃO”

Perfil de efeitos adversos:

“MAIS EFEITOS ADVERSOS”

Aderência/administração:

“MENOR ADESÃO AO TRATAMENTO”

– **Experiência pessoal**

Foi identificada 1 contribuição de experiência pessoal como cuidador em relação ao uso de tacrolimo de liberação imediata cuja principal alegação foi a de que o tratamento com essa forma envolve um número muito grande de comprimidos e que causa náusea.

– **Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC**

Com base na avaliação autopreenchida no formulário de contribuições de experiência ou opinião, pode-se constatar que a percepção das contribuições foi de discordância total da recomendação preliminar sobre a não incorporação de tacrolimo de liberação prolongada para imunossupressão no transplante hepático.

Todas as cinco opiniões recebidas foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC. Fundamentalmente, as discordâncias apresentaram os seguintes motivos: o uso do medicamento de liberação prolongada além proporcionar uma maior comodidade posológica e aumentar a adesão ao tratamento, estaria relacionado a uma menor taxa de rejeição do transplante e a uma menor frequência de utilização de corticoides para controlar esses casos de rejeição. Segundo a colaboração submetida, a maior frequência de uso de corticoides se constituiria como um fator de risco para o agravamento de doenças como a osteoporose.



8.3. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, destaca-se a ausência de novas evidências que pudessem modificar o entendimento firmado no relatório, de que não se demonstra pelas evidências mais robustas uma diferença entre os dois medicamentos avaliados em relação ao efeito em importantes desfechos clínicos relacionados à imunossupressão em transplante hepático, como rejeição aguda comprovada por biópsia após seis meses de uso e de mortalidade após um ano de uso. Dessa forma, o pressuposto de superioridade utilizado nos estudos econômicos não se sustentaria, questionando-se também a validade da proposta de maior preço para a forma de liberação prolongada.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 73ª Reunião do plenário do dia 06/12/2018 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar o tacrolimo **de liberação prolongada** para a profilaxia de rejeição em transplante hepático.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 411/2018.



10. DECISÃO

PORTARIA Nº 80, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar o tacrolimo de liberação prolongada para profilaxia de rejeição em transplante hepático no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO 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 Não incorporar o tacrolimo de liberação prolongada para profilaxia de rejeição em transplante hepático 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 essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Kim J, Kwon C, Joh J, Sinn D, Lee S, Choi G, et al. Conversion of once-daily extended release tacrolimus is safe in stable liver transplant recipients: A randomized prospective study. *Liver Transplant*. 2016; 22(2):209–16.

Adam R, Karam V, Delvart V, Trunečka P, Samuel D, Bechstein WO, et al. Improved survival in liver transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus in the European liver transplant registry. *Am J Transplant*. 2015; 15(5):1267–82.

Kim SH, Lee SD, Kim YK, Park S-J. Conversion of twice-daily to once-daily tacrolimus is safe in stable adult living donor liver transplant recipients. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2015; 14(4):374–9.

Valente G, Rinaldi L, Sgambato M, Piai G. Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in stable liver transplant patients: Effectiveness in a real-world setting. *Transplant Proc.* 2013; 45(3):1273–5.

Weiler N, Thrun I, Eberlin M, Foltys D, Heise M, Hoppe-Lotichius M, et al. Tacrolimus effects and side effects after liver transplantation: is there a difference between immediate and extended release? *Transplant Proc.* 2013; 45(6):2321–5.

Dumortier J, Guillaud O, Boillot O. Conversion From Twice Daily Tacrolimus to Once Daily Tacrolimus in Long-Term Stable Liver Transplant Recipients: A Single-Center Experience With 394 Patients. *Liver Transplant*. 2013; 19(5):529–33.

Beckebaum S, Iacob S, Sweid D, Sotiropoulos GC, Saner F, Kaiser G, et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transpl Int.* 2011; 24(7):666–75.

Trunečka P, Boillot O, Seehofer D, Pinna a. D, Fischer L, Ericzon BG, et al. Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10(10):2313–23. 50.

Marin-Gomez LM, Gomez-Bravo MA, Alamo-Martinez JA, Barrera-Pulido L, Bernal Bellido C, Suárez Artacho G, et al. Evaluation of Clinical Safety of Conversion to Advagraf Therapy in Liver Transplant Recipients: Observational Study. *Transplant Proc.*

Considine A, Tredger J, Heneghan M, Agarwal K, Samyn M, Heaton N, et al. Performance of modified-release tacrolimus after conversion in liver transplant patients indicates potentially favorable outcomes in selected cohorts. *Liver Transplant*. 2015; 21(1):29–37.

Tanaka T, Takatsuki M, Soyama A, Torashima Y, Kinoshita A, Yamaguchi I, et al. Evaluation of immune function under conversion from Prograf to Advagraf in living donor liver transplantation. *Ann Transplant*. 2013;18(1):293–8.



Carcas-Sansuán A, Hierro L, Almeida-Paulo G, Frauca E, Tong H, Díaz C, et al. Conversion from Prograf to Advagraf in adolescents with stable liver transplants: comparative pharmacokinetics and 1-year follow-up. *Liver Transplant*. 2013; 19(10):1151–8.

Heffron TG, Pescovitz MD, Florman S, Kalayoglu M, Emre S, Smallwood G, et al. Once daily tacrolimus extended-release formulation: 1-Year post-conversion in stable pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007; 7(6):1609–15.

Shin MH, Song GW, Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Jung DH, Park GC, Yun YI, Kim WJ, Kang WH, Kim SH, Jiang H, Lee S, Tak EY. Once-daily, prolonged-release tacrolimus vs twice-daily, immediate-release tacrolimus in de novo living-donor liver transplantation: A Phase 4, randomized, open-label, comparative, single-center study. *Clin Transplant*. 2018 Aug 11:e13376. doi: 10.1111/ctr.13376. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30098071.

Ericzon BG, Varo E, Trunečka P, Fischer L, Colledan M, Gridelli B, Valdivieso A, O'Grady J, Dickinson J, Undre N. Pharmacokinetics of prolonged release tacrolimus versus immediate-release tacrolimus in de novo liver transplantation: A randomized phase III substudy. *Clin Transplant*. 2017 Jun; 31(6). doi:10.1111/ctr.12958. Epub 2017 Apr 27. PubMed PMID: 28295581.

Trunečka P, Klempnauer J, Bechstein WO, Pirenne J, Friman S, Zhao A, Isoniemi H, Rostaing L, Settmacher U, Mönch C, Brown M, Undre N, Tisone G; DIAMOND[†] study group. Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients Receiving Different Prolonged-Release Tacrolimus Regimens-The DIAMOND Study. *Am J Transplant*. 2015 Jul; 15(7):1843-54. doi: 10.1111/ajt.13182. Epub 2015 Feb 23. PubMed PMID: 25707487; PubMed Central PMCID: PMC5024030.