

Tacrolimo de liberação prolongada
para profilaxia de rejeição em
transplante renal

Outubro/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 RENAL	4
2.2	TRATAMENTO RECOMENDADO (PROFILAXIA DE REJEIÇÃO)	5
3.	A TECNOLOGIA	7
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE E BUSCA COMPLEMENTAR REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.....	10
5.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	18
5.1	ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE	18
5.2.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	19
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
7.	RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC.....	21
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22



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 rins.

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

Contexto: O transplante renal é a terapia de substituição renal mais custo-efetiva, como evidencia estudo realizado em nosso país, sendo seu grande limitador a rejeição mediada por reação celular ou humoral. A rejeição aguda de enxerto renal é, em geral, definida como uma deterioração aguda da função do enxerto associada às alterações histopatológicas. A prevenção de rejeição aguda com imunossupressão eficaz representa um fator decisivo no aparecimento tardio da nefropatia crônica e espera-se que, dessa forma, reduza as taxas de rejeição aguda e crônica, aumente a sobrevida do enxerto (sem necessidade de diálise) e do paciente. A profilaxia de rejeição ao transplante consiste na terapia de indução ou inicial, que pode se estender por 07 a 10 dias em âmbito hospitalar e terapia de manutenção que se refere ao esquema imunossupressor utilizado posteriormente a este período. É comum que se utilize tacrolimo em ambas as etapas de imunossupressão em associação a outros medicamentos imunossupressores como azatioprina ou micofenolato de mofetila e corticosteroides. 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 renal, 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 renal em relação à forma de liberação imediata se baseia principalmente em metanálise de alta qualidade metodológica de estudos controlados randomizados. De acordo com essa evidência o medicamento em associação a micofenolato de mofetila e corticoides não tem efeito diferente do tacrolimo de liberação imediata em associação aos mesmos medicamentos quando se avaliam os seguintes desfechos em adultos recém transplantados: mortalidade em seis meses e um ano, rejeição aguda comprovada por biópsia em seis meses e um ano, perda do enxerto em seis meses e um ano e funcionalidade do enxerto em seis meses e um ano após o início do tratamento. Também não se identificaram diferenças em relação à segurança dos medicamentos, mas de forma isolada em um estudo controlado randomizado, um pequeno aumento na frequência de infecção por citomegalovírus em indivíduos tratados com a forma de liberação prolongada.

Avaliação econômica: O demandante considerou o estudo de Kuypers e colaboradores (2013) para subsidiar a escolha do estudo de custo-efetividade como modelo de avaliação econômica. Nesse estudo, controlado randomizado aberto, os pacientes foram alocados a tratamentos com



tacrolimo de liberação prolongada ou de liberação imediata. O desfecho primário do estudo é a aderência ao tratamento avaliada pela persistência dos pacientes em relação ao tratamento (manutenção no tratamento) e pela implementação do regime de doses em cada tratamento. A persistência dos pacientes ao tratamento reflete a porcentagem dos participantes que permanecem em tratamento durante o tempo de seguimento do estudo e a implementação do tratamento reflete, entre os que persistem no tratamento, a porcentagem de pacientes que permanecem seguindo o esquema posológico corretamente. Para o primeiro elemento do desfecho, a persistência no tratamento, que traduz de fato a aderência não houve diferença significativa entre os grupos (81,5% para o regime de liberação prolongada e 71,9% para o regime de liberação imediata, sem diferença estatística, $p=0,0824$). Para o segundo desfecho, avaliado somente para os que permanecem em tratamento, ou seja, os aderentes, observou-se diferença significativa, que representa um benefício da forma de liberação prolongada quando se avalia a porcentagem de pacientes que seguem corretamente o esquema posológico (88,2% vs. 78,8%, $p=0,0009$). Dessa forma, foi equivocada a interpretação do demandante pressupondo uma superioridade do medicamento de liberação prolongada em relação ao de imediata no que diz respeito à aderência. Para os desfechos de efetividade que utiliza no modelo o demandante apresenta a diferença entre as porcentagens de participantes que seguem corretamente o esquema posológico, entre os aderentes (88,2% vs. 78,8%), como uma diferença na aderência, quando não se observa diferença significativa entre as porcentagens de indivíduos que permanecem em tratamento, medida pela persistência ao tratamento. No estudo não se avaliam desfechos clínicos como a porcentagem de rejeição aguda ao enxerto, perda e viabilidade do enxerto ou mortalidade, dessa forma não é possível inferir que a dificuldade de seguir a posologia de tratamento, da forma como avaliada no estudo, traria consequências relevantes aos pacientes. O modelo mais adequado para a avaliação econômica nesse cenário seria um estudo de custo-minimização por não existirem diferenças na efetividade entre esses dois medicamentos.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Considerando os custos somente dos medicamentos calculados com base em população de peso médio de 69 Kg e dose média de 0,075 mg/Kg/dia (forma de liberação prolongada aproximadamente 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 renais projetada para o período de 2018 a 2022, o impacto orçamentário incremental na perspectiva do SUS foi de R\$ 882 mil para o primeiro ano e de R\$ 42 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 renal no SUS. A Comissão entendeu que não se demonstra a superioridade desse medicamento em relação à forma de liberação imediata já incorporada e que, dessa forma, não se justifica a proposta de preço superior submetida pelo demandante.



2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos do transplante renal

De acordo com a **Portaria SAS/MS nº 712, de 13 de agosto de 2014** que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão no Transplante Renal, o transplante é a transferência de células, tecidos ou órgãos vivos de um doador a um receptor com a intenção de manter a integridade funcional do material transplantado no receptor. Seu grande limitador é a rejeição, a qual pode ser mediada por reação celular ou humoral. O transplante renal é a terapia de substituição renal mais custo-efetiva, como evidencia estudo realizado em nosso país. Segundo o DATASUS, foram realizados pelo SUS 3.851 transplantes renais em 2010 e 4.430 em 2011, sem considerar os transplantes duplos de pâncreas e rim, respectivamente 77 e 123. Pelos dados do Sistema Nacional de Transplantes, em 2013 foram realizados 5.288 de rim e 121 de rim e pâncreas. Uma vez firmado o diagnóstico, tornam-se obrigatórias a pesquisa da causa da nefropatia, independentemente da faixa etária do paciente, e a avaliação do grau de comprometimento funcional. **Os métodos mais comumente utilizados para estimar a função renal incluem a determinação do nível da creatinina sérica, da depuração da creatinina e da ureia** e equações que estimam a função renal baseadas na concentração sérica e urinária da creatinina e da ureia, respectivamente. A determinação da depuração da creatinina é a mais utilizada. A indicação de diálise ou transplante geralmente se faz quando a estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG) estiver abaixo de 18 mL/minuto. A sociedade canadense de transplante sugere que o transplante não deva ser feito a menos que a filtração glomerular seja menor que 20 mL/m e com sinais de declínio funcional nos últimos 6 a 12 meses. O protocolo da sociedade canadense recomenda que o transplante “preemptivo” (pré-dialítico) é o preferido e deve ser encorajado, não devendo também ser realizado com filtração glomerular maior que 20 mL/m.

A rejeição aguda de enxerto renal é, em geral, definida como uma deterioração aguda da função do enxerto associada às alterações histopatológicas definidas de acordo com a Classificação Internacional de Banff. É importante salientar que, diferentemente do que se considerava no passado, quando se valorizavam apenas variações da creatinina sérica acima de 20% ou 30%, em relação ao valor basal do paciente, atualmente a elevação persistente acima de 10% já é suficiente para se considerar a hipótese de rejeição. Se confirmada, todos os esforços devem ser feitos para impedir a progressão do quadro. Como a perda funcional pode ser secundária a outras causas, como nefrotoxicidade por inibidores da calcineurina, anormalidades urológicas ou vasculares e uso de diuréticos, caberá ao nefrologista ponderar sobre a necessidade de biópsia renal.

A prevenção de rejeição aguda representa um fator decisivo no aparecimento tardio da nefropatia crônica. Rejeições precoces e repetidas devem ser evitadas com imunossupressão eficaz, incluindo indução da imunossupressão, **doses adequadamente ajustadas pelos níveis séricos preconizados em protocolo e controles precoces, semanais, nos primeiros meses pós-**



transplante. Fatores não imunológicos são também considerados importantes na gênese da nefropatia crônica do enxerto e devem ser objeto da terapêutica com agentes específicos. Assim, hipertensão arterial, hiperfiltração glomerular, hiperlipemia e toxicidade dos inibidores da calcineurina são os mais comumente considerados. Nesse sentido, recomenda-se manter os níveis de pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg, reduzir a hiperfiltração com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, corrigir a dislipidemia conforme protocolo específico do Ministério da Saúde e reajustar a dose dos inibidores da calcineurina.

O objetivo geral da imunossupressão é evitar a rejeição do órgão ou tecido transplantado, com aumento da sobrevida do enxerto e do paciente. Constituem os objetivos específicos estabelecer o estado de imunossupressão, referindo-se ao tratamento utilizado no momento do transplante, manter o estado de imunossupressão, prevenir o desenvolvimento e tratar os episódios de rejeição aguda e crônica

Os benefícios esperados da imunossupressão são a redução das taxas de rejeição aguda e crônica, aumento da sobrevida do enxerto (sem necessidade de diálise) e aumento da sobrevida do paciente.

2.2 Tratamento recomendado (profilaxia de rejeição)

A expressão terapia de indução ou inicial refere-se ao tratamento imunossupressor utilizado no período transoperatório e que pode se estender por 07 a 10 dias em âmbito hospitalar. Já a terapia de manutenção refere-se ao esquema imunossupressor utilizado posteriormente a este período.

Indução da imunossupressão - Para o início de imunossupressão recomenda-se o estabelecimento do “Estado de Imunossupressão” que se efetiva com os imunossupressores clássicos, além da utilização, em ambiente hospitalar, de globulina anti-timocítica (ATG) ou do anticorpo monoclonal anti-CD3 (OKT3). O protocolo do Ministério da Saúde sugere como esquema imunossupressor inicial o composto por tacrolimo, azatioprina, prednisona e timoglobulina (ATG), salvo para pacientes hipersensibilizados, para os quais sugere-se o OKT3. Recomenda-se também que, paralelamente ao início da imunossupressão, outros tratamentos de suporte sejam realizados, como para estrogiloidíase e profilaxia da infecção pelo citomegalovírus (CMV). A terapia de indução com anticorpos anticélulas T propicia melhores resultados, com menores taxas de rejeição. A terapia de indução com imunoglobulina antitimócito é o tratamento que se associa a melhores respostas e, posteriormente, a esquema de manutenção sem corticosteroides. **Esquema terapêutico para tacrolimo na indução:** tacrolimo 0,1 a 0,2 mg/kg de peso 2 vezes/dia, por via oral. Trata-se de dose inicial, como a sugerida para ciclosporina, que será reajustada pelo nível sérico medido em jejum, 12 horas após a última administração, e deverá variar em torno de 10 ng/mL nos primeiros 6 meses pós-transplante e entre 3 e 8 ng/mL após esse período. Da mesma forma, recomenda-se também controle semanal do nível sanguíneo nos primeiros 3 meses, mensal no primeiro ano e a cada 2 a 3 meses por ocasião das visitas ambulatoriais.



Imunossupressão de manutenção - Para receptores de doador vivo (HLA idêntico ou distinto) ou falecido, recomenda-se o esquema de imunossupressão tríplice com prednisona, azatioprina e ciclosporina ou tacrolimo. Alternativamente o esquema com prednisona, micofenolato de mofetila ou de sódio e ciclosporina ou tacrolimo pode ser adotado, sendo que o uso dos precursores do ácido micofenólico (micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio) fica reservado para as seguintes situações: intolerância clínica comprovada à azatioprina, evidenciada clinicamente por leucopenia intensa e precoce ou, laboratorialmente, pela deficiência da enzima TPMT; nefropatia crônica do enxerto comprovada com dados clínicos e histológicos; ou após rejeições celulares agudas recorrentes, histologicamente comprovadas, ou diante de comprovada rejeição mediada por anticorpos. Em ambas as situações se recomenda também reformulação de outros imunossupressores, como reajuste na dose dos imunossupressores ou troca de ciclosporina por tacrolimo.

O tacrolimo age como a ciclosporina, porém tem sido mais utilizado em razão da evidência de melhores resultados, como demonstrado em estudo multicêntrico japonês com mais de 1.000 receptores de rim de doador vivo, falecido, ABO compatível e incompatível. Comparado com a ciclosporina, o tacrolimo reduz as taxas de rejeição aguda. Em uma metanálise que incluiu 123 publicações com 4.102 pacientes, verificou-se que a perda de enxerto em pacientes em uso de tacrolimo foi menor do que a dos que recebiam ciclosporina no 6º mês pós-transplante, resultado que continuou sendo observado no 3º ano de seguimento. Além disso, a incidência de rejeições agudas e rejeições resistentes a corticosteroides foi menor nos pacientes que recebiam tacrolimo. Em relação à nefrotoxicidade, não parece haver diferença entre ciclosporina e tacrolimo. Seu uso exige rígida monitorização dos níveis sanguíneos para adequado acerto de dose e prevenção de lesão renal aguda ou crônica, não raramente irreversível. Hirsutismo, hipertensão arterial, hiperplasia gengival são mais frequentes com o uso de ciclosporina e também para esses pacientes a substituição (“conversão”) pelo tacrolimo geralmente é benéfica. Por outro lado, diabetes mellitus é mais observado nos que recebem tacrolimo. Além disso, há maior incidência de alopecia, miocardiopatia hipertrófica, infecção pelo vírus BK e diarreia com o uso de tacrolimo. **Esquema terapêutico para tacrolimo na manutenção:** a dose inicial recomendada é de 0,2 mg/kg/dia, com monitorização obrigatória dos níveis sanguíneos para ajuste da dose.



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, Opacode 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 rins.

Posologia: a dose inicial não deve ser administrada antes de 12-18 horas depois do transplante. A dose oral inicial recomendada é de 0,2 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 SANGÜÍNEA 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. **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. **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 1 – 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 renal 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 tacrolimo de liberação prolongada é eficaz, seguro e custo-efetivo na imunossupressão de pacientes receptores de transplante renal, quando comparado à terapia com tacrolimo de liberação imediata?”*. Indicou assim o problema de saúde ao qual se aplica, na profilaxia de rejeição em transplante renal, 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 renal.
I – Intervenção	Prograf® XL* (tacrolimo de liberação prolongada).
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.



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. Não foram utilizados outros filtros. As estratégias de busca são adequadas à pergunta de pesquisa.

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 renal; 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. Além disso, foram excluídos estudos que apresentavam um n de pacientes inferior a 100, porém esse critério não foi considerado para estudos específicos de população pediátrica.”*

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 290 títulos incluindo duplicatas dos quais 64 foram selecionados para leitura integral e, por fim, 12 foram selecionados para inclusão no PTC. Os estudos foram avaliados para qualidade segundo Diretrizes Metodológicas para a Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.

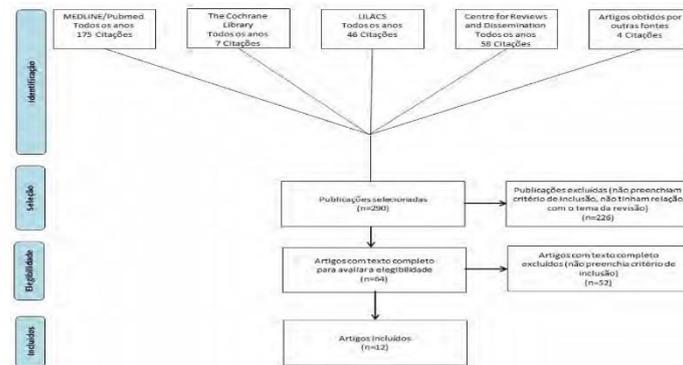


Figura 2 – Fluxograma de seleção de estudos elaborado pelo demandante

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 2**. Os demandantes selecionaram 12 estudos incluindo 2 revisões sistemáticas com metanálise, 2 estudos controlados randomizados e 8 estudos observacionais (1 estudo inicia-se como estudo controlado randomizado partindo depois para uma fase aberta, observacional). Em uma atualização da busca pela Secretaria Executiva da CONITEC, nas bases Pubmed e Embase realizada para o período de 2015 (data limite da busca na revisão de Hughes) a em setembro de 2018, não foram encontrados outros estudos relevantes para inclusão no parecer. Em relação aos estudos controlados randomizados, esses foram conduzidos com esquemas de manutenção em adultos recém transplantados. Esses estudos serão brevemente descritos a seguir.

O demandante submeteu duas revisões sistemáticas com datas limites de busca de 2011 (Ho *et al.*, 2013) e 2014 (Hughes *et al.*, 2016). Uma vez que o estudo de Hughes e colaboradores é mais atualizado, considerou-se somente esse para a descrição nesse parecer. Ressalta-se que, pela análise das duas revisões não se observaram resultados discrepantes em relação aos desfechos avaliados. A seguir descreve-se o estudo de Hughes e colaboradores (2016).

Na revisão sistemática e metanálise de Hughes e colaboradores (2016) foram incluídos quatro estudos controlados randomizados em que se compararam tacrolimo de liberação imediata e tacrolimo de liberação prolongada ambos associados a micofenolato de mofetila em indivíduos **durante terapia de manutenção** e que fizeram terapia de indução com corticosteroide (n=789) ou corticosteroide e basiliximabe (n=166). A população incluída nos estudos era composta em sua maioria por homens brancos com média de idade de 45 anos. Em dois dos estudos apresentaram-se os tipos de doador que em sua maioria foi falecido (OH *et al.*, 2014; TSUCHIYA *et al.*, 2013; KRÄMER *et al.*, 2010; WLODARCZYL *et al.*, 2009).

Foi também incluído um estudo em que se compararam quatro **esquemas de manutenção** incluindo tacrolimo de liberação imediata em associação a micofenolato de mofetila (MMF) (n=320); tacrolimo de liberação prolongada em baixa dose (0,2 mg/Kg/dia) e MMF (n=316); tacrolimo de liberação prolongada em alta dose (0,3 mg/Kg/dia) e MMF (n=317) e tacrolimo de liberação prolongada em baixa dose em associação a basiliximabe (n=298). Os participantes fizeram terapia de indução com corticosteroides e eram em sua maioria homens



brancos com média de idade de 50 anos e haviam recebido transplante renal de doador falecido (ALABANO *et al.*, 2013).

Para o desfecho mortalidade, em dois estudos o tempo de acompanhamento foi de 6 meses e nos outros dois de um ano. Nos estudos em que se registraram eventos (Albano para seis meses e Krämer para 1 ano) não se identificaram diferenças significativas em relação à mortalidade em seis meses ou em um ano de tratamento de manutenção quando comparados ambos os esquemas de tratamento (para Albano OR 0,65 (IC 95% 0,23 a 1,84) e para Krämer OR 0,78 (IC 95% 0,31 a 2,01)). Os outros estudos foram excluídos da análise para esse desfecho.

Quando se avaliou o efeito desses esquemas na perda de enxerto observou-se que não houve diferença significativa entre os esquemas comparados após seis meses (OR sumário 0,83 (IC 95% 0,30 a 2,30 – Oh 2014 e Albano 2013) ou um ano de tratamento de manutenção (OR 0,83 (IC 95% 0,47 a 1,47 – Krämer 2010)).

Em relação à funcionalidade do enxerto, em um dos estudos relataram-se os resultados para esse desfecho após seis meses de tratamento (Albano, 2013) e em dois deles após um ano de tratamento (Krämer, 2010 e Tsuchiya, 2013). Após seis meses de tratamento não se identificou diferença significativa entre os tratamentos comparados (diferença de média ponderada 1,90 mL/minuto/1,73 m² (-1,60 a 5,40), observando-se o mesmo resultado após um ano de tratamento (diferença de média ponderada 0,21 mL/minuto/1,73 m² (IC 95% -2,10 a 2,53)).

Finalmente, a avaliação de rejeição aguda comprovada por biópsia também não indicou diferenças entre os esquemas terapêuticos após seis meses ou um ano (OR 1,37 IC 95% 1,00 a 1,87 I²=34,8%; e OR 1,03 IC 95% 0,48 a 2,17 I²=44,4%, respectivamente).

Em outro estudo controlado randomizado submetido pelo demandante (Han *et al.*, 2012) e não incluído na metanálise de Hughes e colaboradores, observam-se os mesmos resultados sem diferença estatística entre as esquemas terapêuticos com as formas de liberação prolongada e imediata associadas a micofenolato de mofetila e corticoides quando se avaliam a frequência de rejeição aguda comprovada por biópsia em seis meses (19,4% vs. 16,1%, p=0,638); sobrevida e viabilidade do enxerto após seis meses de tratamento em adultos recém transplantados.

Também não se observaram diferenças quando a sobrevida, viabilidade do enxerto e função renal foram avaliados após quatro anos de seguimento em estudo observacional de Silva e colaboradores (2014). Nesse estudo, indivíduos recém transplantados foram tratados com esquemas de tacrolimo de liberação prolongada ou de liberação imediata, ambos em associação a micofenolato de mofetila e corticoides.

Esses resultados são corroborados pelos apresentados nos estudos observacionais, nos quais não se demonstram diferenças entre os dois medicamentos quando se avaliam função renal (clearance de creatinina, taxa de filtração glomerular), rejeição aguda comprovada por biópsia, viabilidade do enxerto e sobrevida global. Os estudos são em sua maioria realizados na Europa e Ásia com adultos para os quais se faz a conversão da forma de liberação imediata para a controlada com a mesma dose durante fase de manutenção do tratamento imunossupressor.



Há somente dois estudos observacionais com crianças e adolescentes envolvendo poucos participantes (n=32).

Quanto à segurança não foram registradas diferenças significativas quando se compararam as formas de liberação imediata e prolongada em relação à frequência de diagnóstico de diabetes após o início do tratamento (17/298 vs. 18/284 em um ano para Kramer, 2010 e 44/274 vs. 35/265 vs. 49/268 em seis meses para Albano, 2013); à incidência de câncer ou doenças linfoproliferativas pós-transplante (8/336 vs. 6/331 e 0/50 vs. 1/50 após um ano de tratamento para Kramer e Tsuchiya, respectivamente e 1/309 vs. 2/302 vs. 3/304 após seis meses para Albano) e à frequência de infecções (79/311 vs. 76/309 vs. 72/307 após seis meses para Albano). Já em relação a infecção por citomegalovírus, registrou-se, em um dos estudos – Kramer, 2010 –, um aumento estatisticamente significativo na frequência de infecções em indivíduos que fizeram o uso da forma de liberação prolongada (19/336 vs. 33/331; $p < 0,05$). Esse aumento não foi registrado nos estudos de Tsuchiya 2013 e Albano 2013.

Os resultados dos estudos observacionais corroboram esses achados observando-se um leve aumento de infecções em indivíduos que fizeram uso da forma de liberação prolongada, com aumento de infecções por citomegalovírus relatado em apenas um dos estudos. Em um dos estudos, de conversão, relata-se piora na hipertensão arterial em 4,2% dos participantes. Na maioria dos estudos não se relata diferenças nos níveis de hemoglobina glicada, aumento de diabetes *mellitus* ou de intolerância à glicose após a conversão para a forma de liberação prolongada. Descrevem-se, com frequência, aumento de efeitos gastrintestinais como diarreia após conversão para a forma de liberação prolongada. Outros parâmetros de medida de função hepática e renal não sofreram alterações.

Nos estudos de farmacocinética no contexto de conversão entre as formas registra-se diminuição da concentração plasmática de tacrolimo no primeiro dia após conversão com a mesma dose para a forma de liberação prolongada e posterior necessidade de ajuste de doses (aumento) para que se atinjam níveis plasmáticos terapêuticos.



Tabela 2 – Características dos estudos incluídos pelo demandante (exceto revisão sistemática)

Estudo. País	Desenho do estudo. Tempo de acompanhamento	Pacientes (estágio da imunossupressão)	Medicamentos utilizados	Braços	Desfechos e efeitos
ESTUDOS CLÍNICOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS					
Han <i>et al.</i> , 2012. Coréia do Sul.	Fase III, aberto. Tempo de acompanhamento de seis meses.	Adultos. Recém transplantados de doador vivo, primeiro transplante.	Tacrolimo de liberação imediata e prolongada, micofenolato de mofetila e corticosteroides.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tacrolimo de liberação prolongada + micofenolato de mofetila (MMF) + corticosteroides (0,3 mg/Kg/dia) (n=62) 2. Tacrolimo + MMF + corticosteroides (0,3 mg/Kg/dia) (n=62) 	<p>Rejeição aguda em seis meses = não foi diferente. 19,4% para o grupo que utilizou a forma de liberação prolongada e 16,1% para o grupo liberação imediata (p=0,638)</p> <p>Sobrevida 100% liberação prolongada vs. 98,4% liberação imediata. Não foi diferente.</p> <p>Viabilidade do enxerto 100% liberação prolongada vs. 98,4% liberação imediata. Não foi diferente.</p>
Silva <i>et al.</i> , 2014. Multicêntrico (Brasil, Estados Unidos)	Fase III, aberto. Tempo de acompanhamento de 1 ano. Depois fase de acompanhamento de 4 anos (observacional). Resultados para todo o período.	Adultos. Recém transplantados. Fase de indução com basiliximabe.	Tacrolimo, micofenolato de mofetila (MMF), prednisona.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tacrolimo de liberação prolongada + MMF + corticosteroides (n=226 para ECR e n=129 para 4 anos) 2. Tacrolimo de liberação imediata + MMF + corticosteroides (n=219 para ECR e 113 para 4 anos) 3. Ciclosporina de liberação imediata + MMF + corticosteroides (n=223 para ECR e 79 para 4 anos) 	<p>1. Sobrevida em 4 anos (Kaplan-Meier) – para tacrolimo de liberação prolongada 93,8% (IC 95% 90,5 a 97,2%); para tacrolimo de liberação imediata 93,2% (IC 95% 89,8 a 96,7%), para ciclosporina 92,5% (IC 95% 88,6 a 96,3%). Não houve diferença estatística entre tacrolimo de liberação imediata e prolongada (p=0,467)</p> <p>2. Viabilidade do enxerto em 4 anos - para tacrolimo de liberação prolongada 88,1% (IC 95% 83,7 a 92,6%); para tacrolimo de liberação imediata 85,4% (IC 95% 80,5 a 90,4%), para ciclosporina 85,3% (IC 95% 80,3 a 90,4%). Não houve diferença estatística entre tacrolimo de liberação imediata e prolongada (p=0,406).</p> <p>3. Função renal – Não houve diferença estatística entre tacrolimo de liberação imediata e prolongada (p=0,3930).</p>
Kuypers <i>et al.</i> , 2013. Bélgica	Fase III. Estudo de aderência por seis meses.	Adultos. Estudo começa após três meses de fase teste com a droga	-	1. Tacrolimo de liberação imediata (n=145). Perda de 9,7%	1. Persistência no uso da medicação – não houve diferença estatística – 81,5% no grupo de



		avaliada na fase randomizada.		2. Tacrolimo de liberação prolongada (n=75). Perda de 10,8%	liberação imediata e 71,9% no grupo de liberação prolongada (p=0,0824). 2. Implementação do regime terapêutico – 9,8% mais participantes no regime de liberação prolongada obtiveram sucesso na implementação com diferença estatisticamente significativa (88,2% liberação prolongada vs. 78,8% liberação imediata, p=0,0009). Houve maior necessidade de ajustes de dose no regime de liberação prolongada (média de 1,7 vs. 1,0).
ESTUDOS OBSERVACIONAIS					
Lauzurica <i>et al.</i> , 2012. Multicêntrico (europeu)	Prospectivo. Acompanhamento por 12 semanas	Adultos transplantados há mais de 12 meses em tratamento há mais de 12 semanas com tacrolimo de liberação imediata, sem necessidade de alteração de doses. Exclusão: histórico de rejeição aguda, cirrose hepática, histórico de câncer após transplante renal.	Corticosteroides (prednisona); micofenolato de mofetila; azatioprina e sirolimo.	Conversão para tacrolimo de liberação prolongada (dose 1:1) (n=91)	1. Clearance de creatinina – forma de liberação prolongada foi não-inferior à forma de liberação imediata (dif. -0,7% (IC 95% -1,8 a 0,5). 2. Rejeição aguda comprovada por biópsia – não houve eventos 3. Viabilidade do enxerto – 100%. 4. Sobrevida – não houve eventos (100%)
Han <i>et al.</i> , 2012. Coreia do Sul	Prospectivo. Acompanhamento de 39 meses após fase controlada de seis meses (ver acima em estudos controlados randomizados)	Adultos. Transplantados de doador vivo, primeiro transplante.	Tacrolimo de liberação imediata e prolongada, micofenolato de mofetila e corticosteroides.	Acompanhamento do grupo que recebeu a forma de liberação prolongada no estudo controlado randomizado (n=44)	1. Sobrevida em 39 meses (não houve eventos), 2. Viabilidade do enxerto em 39 meses (não houve eventos). Quatro participantes voltaram para o tratamento com a forma de liberação imediata.
Takahashi <i>et al.</i> , 2014. Japão	Prospectivo. Estudo de pós-comercialização. Vinte e quatro semanas.	Adultos recém transplantados. Transplante de doador vivo. Adultos convertidos para Tacrolimo de liberação prolongada. Transplante de doador vivo.	Tacrolimo de liberação imediata e prolongada, MMF, prednisona, basiliximabe.	Acompanhamento em recém transplantados (n=250) (regime de tratamento – Tacrolimo liberação prolongada + MMF + corticosteroides +basiliximabe). Acompanhamento após conversão (n=103) (regime de tratamento – Tacrolimo + MMF + prednisona)	1. Em recém transplantados - Taxas cumulativas de rejeição aguda (16,1%); sobrevida (98,2%) e viabilidade do enxerto (98,2%). 2. No grupo que foi convertido para a forma de liberação prolongada – uma morte e uma perda da viabilidade do enxerto. Um episódio de rejeição aguda do enxerto.
Slatinska <i>et al.</i> , 2013. República Tcheca.	Retrospectivo. Doze meses de seguimento.	Adultos em tratamento de manutenção com tacrolimo de liberação imediata. Função renal estável sem histórico de rejeição aguda nos três meses anteriores à seleção para o estudo.	Antes da conversão e após conversão – tacrolimo, micofenolato de mofetila, corticosteroides.	Conversão (1:1 mg) (n=589)	1. Função renal (não foi diferente ao longo do estudo – creatinina sérica e taxa de filtração glomerular permaneceram estáveis); 2. Rejeição aguda comprovada por biópsia (25 casos – 4,3% - 11 casos de rejeição crônica – 1,9%); 3. Perda de enxerto – morte, retransplante ou retorno para diálise após transplante (3,7% dos casos – 6 mortes e 16 retornos para diálise).



Wu et al., 2013. Taiwan.	Retrospectivo	Adultos em tratamento de manutenção por pelo menos um ano com tacrolimo de liberação imediata. Primeiro transplante. Condição clínica e viabilidade do enxerto estáveis. Terapia de indução com antagonistas IL-2.	Tacrolimo, corticosteroides, micofenolato de mofetila.	Conversão (1:1 ou 1:1,1 ou 1:1,2 mg – LIB IM : LIB PROL) (n=199)	1. Descontinuação da forma de liberação prolongada (32 pacientes, 16,1%); 2. Mortalidade (1 paciente); 3. Perda da viabilidade do enxerto (7 participantes – 3,5%); 4. Nível sérico de creatinina (estável antes e após a conversão)
Guirado <i>et al.</i> , 2011. Espanha.	Prospectivo. Doze meses de seguimento.	Adultos em tratamento de manutenção com tacrolimo de liberação imediata. Clinicamente estáveis (incluindo função renal) e sem histórico de rejeição aguda nos últimos 12 meses antes do estudo.	Tacrolimo, corticosteroides, antimetabólito (MMF) ou outro inibidor da mTOR.	Conversão (1:1 ou 1:1,1 mg - LIB IM : LIB PROL) (n=1.832).	1. Viabilidade do enxerto após um ano (99,8%); 2. Sobrevida após um ano (99,8%); 3. Função renal por taxa de filtração glomerular (não houve mudança significativa antes e depois – 56,46 ± 19,7 mL/min vs. 55,7 ± 20,6 mL/min); 4. Rejeição aguda comprovada por biópsia (8 casos – 0,4%); 5. Modificação nos níveis séricos da droga e necessidade de aumento de dose (em seis meses – diminuição de 11,5% e necessidade de aumento de 0,75%. Em um ano – diminuição de 9,1% e aumento de dose de 1,24%).
Carca-Sansuán <i>et al.</i> , 2013. Espanha.	Prospectivo. Doze meses de seguimento.	Crianças e adolescentes entre 4 e 18 anos. Níveis séricos estáveis de tacrolimo de liberação imediata pelo menos por 30 dias antes do estudo.	Participantes em uso de micofenolato de mofetila e metilprednisona	Conversão (1:1 mg) (n=21).	AUC_{0-24h} (biodisponibilidade em 24 horas após administração) – antes e após conversão – 202,30 ± 39,63 ng/mL/h para liberação imediata vs. 178,23 ± 42,61 ng/mL/h. Não foram considerados bioequivalentes. A função renal permaneceu estável durante um ano de seguimento.
Pape; Heidotting; Ahlenstiel, 2011. Alemanha.	Prospectivo. Doze meses de seguimento.	Crianças e adolescentes entre 10 e 16 anos. Mínimo de 1 ano após o transplante com funções hepática e renal estáveis.	Participantes em uso de micofenolato de mofetila e prednisona	Antes da conversão-tacrolimo de liberação imediata ou ciclosporina em associação a micofenolato de mofetila e prednisona (1:1 mg – tacrolimo) (n=11).	1. Função renal (taxa de filtração glomerular) – 56 ± 11 mL/min/1,73 m ² antes da conversão vs. 55 ± 11 mL/min/1,73 m ² sem diferença estatística. 2. Rejeição aguda – um caso. 3. Variabilidade de concentração sérica intraindividual – não houve diferença antes e após a conversão.



5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

5.1 ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE

O demandante considerou o estudo de Kuypers e colaboradores (2013) para subsidiar a escolha do estudo de custo-efetividade como modelo de avaliação econômica. Nesse estudo, controlado randomizado aberto, os pacientes foram alocados a tratamentos com tacrolimo de liberação prolongada ou de liberação imediata. O desfecho primário do estudo é a aderência ao tratamento avaliada pela persistência dos pacientes em relação ao tratamento (manutenção no tratamento) e pela implementação do regime de doses em cada tratamento. A persistência dos pacientes ao tratamento reflete a porcentagem dos participantes que permanecem em tratamento durante o tempo de seguimento do estudo e a implementação do tratamento reflete, entre os que persistem no tratamento, a porcentagem de pacientes que permanecem seguindo o esquema posológico corretamente. Para o primeiro elemento do desfecho, a persistência no tratamento, que traduz de fato a aderência não houve diferença significativa entre os grupos (81,5% para o regime de liberação prolongada e 71,9% para o regime de liberação imediata, sem diferença estatística, $p=0,0824$). Para o segundo desfecho, avaliado somente para os que permanecem em tratamento, ou seja, os aderentes, observou-se diferença significativa, que representa um benefício da forma de liberação prolongada quando se avalia a porcentagem de pacientes que seguem corretamente o esquema posológico (88,2% vs. 78,8%, $p=0,0009$).

Dessa forma, foi equivocada a interpretação do demandante pressupondo uma superioridade do medicamento de liberação prolongada em relação ao de imediata no que diz respeito à aderência. Para os desfechos de efetividade que utiliza no modelo o demandante apresenta a diferença entre as porcentagens de participantes que seguem corretamente o esquema posológico, entre os aderentes (88,2% vs. 78,8%), como uma diferença na aderência, quando não se observa diferença significativa entre as porcentagens de indivíduos que permanecem em tratamento, medida pela persistência ao tratamento. No estudo não se avaliam desfechos clínicos como a porcentagem de rejeição aguda ao enxerto, perda e viabilidade do enxerto ou mortalidade, dessa forma não é possível inferir que a dificuldade de seguir a posologia de tratamento, da forma como avaliada no estudo, traria consequências relevantes aos pacientes.

Fazendo uma análise global das evidências disponíveis sobre o tacrolimo de liberação prolongada em relação à forma de liberação imediata na prevenção de rejeição de transplante renal, observa-se que não há diferenças significativas nos efeitos das duas formas em desfechos importantes no tratamento como controle de episódios de rejeição aguda, perda do enxerto, função renal e sobrevida. Assim, o modelo mais adequado para a avaliação econômica nesse cenário seria um estudo de custo-minimização por não existirem diferenças na efetividade entre esses dois medicamentos. O modelo de custo-efetividade não será descrito aqui pois não se justifica o pressuposto teórico apresentado pelo demandante.



5.2. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para o cálculo da população elegível partiu-se da série histórica da frequência de transplantes renais realizados no Brasil entre 2008 e 2016, segundo informações extraídas do DATASUS. Os indivíduos transplantados utilizariam de forma contínua 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 regressão linear utilizando-se os dados da série histórica. Os pacientes que iniciam a imunossupressão permanecem em tratamento nos anos subsequentes, sendo a projeção para o próximo ano cumulativa (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Estimativa da população elegível para receber tacrolimo durante o período de 2018 a 2022.

Projeção	2018	2019	2020	2021	2022
Ano 1	5.290	5.430	5.564	5.693	5.830
Ano 2		5.290	5.430	5.564	5.693
Ano 2		-	5.290	5.430	5.564
Ano 3		-	-	5.290	5.430
Ano 4		-	-	-	5.290
Total	5.290	10.720	16.284	21.977	27.807

Após a estimativa da população elegível para receber tacrolimo após transplante renal, estimou-se, a partir de estudo de adesão, que 39% dos indivíduos em até cinco anos seriam tratados com a forma de liberação prolongada por terem problemas de adesão com a forma de liberação imediata. Essa conversão seria gradual ao longo do período (10%; 20%; 28%;34% e 39%).

Infere-se que os custos com os medicamentos foram calculados da mesma forma como se demonstrou no estudo econômico. Calculando-se o custo médio de tratamento com base em população de peso médio de 69 Kg e dose média de 0,075 mg/Kg/dia. Os custos dos medicamentos foram de R\$ 1,20 e R\$ 6,00 para as formas de liberação prolongada nas concentrações de 1 e 5 mg e de R\$ 0,47 e R\$ 2,10 para as formas de liberação imediata nas concentrações de 1 e 5 mg, respectivamente. Partindo-se do peso médio e dose média em mg/Kg obtém uma dose total diária em mg de 5,175 dia, o que representa a utilização de dois comprimidos de tacrolimo de 1 e 5 mg. Obtém-se dessa forma, partindo-se do valor propostos para os comprimidos, custos diários de tratamento por paciente de R\$ 7,20 para a forma de liberação prolongada e de R\$ 2,57 para a de liberação imediata e então custos anuais de R\$



2.592,00 para a forma de liberação prolongada e de R\$ 925,20 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 4**).

Tabela 4 – Projeção de impacto orçamentário incremental (em R\$) de uma possível incorporação de tacrolimo de liberação prolongada para transplante renal ao SUS no período de 2018 a 2022.

	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Cenário projetado	5.776.358	13.491.735	22.665.729	32.787.815	43.802.981	118.524.618
Cenário referência	4.894.573	9.918.123	15.065.933	20.333.160	25.727.006	75.938.796
Incremental	881.785	3.573.612	7.599.796	12.454.654	18.075.975	42.585.822

Dessa forma, projeta-se um impacto que varia entre R\$ 880 mil para o primeiro ano de incorporação pressupondo-se uma utilização de 10% da tecnologia no SUS e de 18 milhões no último ano da projeção prevendo-se uma difusão maior de 39%. Para todo o período avaliado o gasto incremental seria de R\$ 42 milhões.



6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência disponível sobre a utilização de tacrolimo de liberação prolongada na prevenção de rejeição aguda de transplante renal em relação à forma de liberação imediata desse medicamento se baseia em metanálise de alta qualidade metodológica de estudos controlados randomizados. De acordo com essa evidência o medicamento em associação a micofenolato de mofetila e corticoides não tem efeito diferente do tacrolimo de liberação imediata em associação aos mesmos medicamentos quando se avaliam os seguintes desfechos somente em adultos recém transplantados: mortalidade em seis meses e um ano, rejeição aguda comprovada por biópsia em seis meses e um ano, perda do enxerto em seis meses e um ano e funcionalidade do enxerto em seis meses e um ano após o início do tratamento. Também não se identificaram diferenças em relação à segurança dos medicamentos, mas de forma isolada em um estudo, somente um pequeno aumento na frequência de infecção por citomegalovírus em indivíduos tratados com a forma de liberação prolongada. Não se demonstra também em estudo controlado randomizado uma diferença na adesão entre os dois medicamentos em análise. A escolha da análise de custo-efetividade nesse cenário em que não se demonstram benefícios adicionais da tecnologia em análise é controversa, parecendo mais apropriada a utilização de uma análise de custo-minimização. O impacto orçamentário estimado para cinco anos, considerando que o preço pleiteado pelo demandante é de cerca de três vezes mais para os comprimidos de 1 e 5 mg em relação ao preço de compras públicas das formas já incorporadas ao SUS, é de R\$ 42 milhões pressupondo uma difusão de até 39% da tecnologia nesse sistema de saúde.

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 renal no SUS. A Comissão entendeu que não se demonstra a superioridade desse medicamento em relação à forma de liberação imediata já incorporada e que, dessa forma, não se justifica a proposta de preço superior submetida pelo demandante.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Jones-Hughes T, Snowsill T, Haasova M, Coelho H, Crathorne L, Cooper C, et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2016;20(62):1–594.

Ho ETL, Wong G, Craig JC, Chapman JR. Once-Daily Extended-Release Versus Twice-Daily Standard-Release Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients. *Transplant J.* 2013; 95(9):1120–8.

Lauzurica R, Morales JM, Van Hooff J. Renal function and safety in stable kidney transplant recipients converted from immediate-release to prolonged-release tacrolimus. *Transpl Int.* 2012;25(1):48–55.

Han DJ, Park JB, Kim YS, Kim SJ, Ha J, Kim HC, et al. A 39-month follow-up study to evaluate the safety and efficacy in kidney transplant recipients treated with modified release tacrolimus (FK506E)-based immunosuppression regimen. *Transplant Proc.* 2012;44(1):115–7.

Takahashi K, Abe R, Usuki S, So M. Safety and efficacy of once-daily modified-release tacrolimus in kidney transplant recipients: Interim analysis of multicenter post-marketing surveillance in Japan. *Transplant Proc.* 2014;46(2):406–10.

Slatsinska J, Rohal T, Wohlfahrtova M, Viklicky O. Long-term follow-up of stable kidney transplant recipients after conversion from tacrolimus twice daily immediate release to tacrolimus once-daily prolonged release: A large single-center experience. *Transplant Proc.* 2013;45(4):1491–6.

Wu SW, Tsai HC, Tsai PY, Hung TW, Chang HR, Lian J Da. Conversion to prolonged release tacrolimus formulation in stable kidney transplant recipients. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:1–5.

Guirado L, Cantarell C, Franco A, et al. Efficacy and safety of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in a large cohort of stable kidney transplant recipients. *Am J Transpl.* 2011;11(Suppl. 2):1965.

Silva HT, Yang HC, Meier-Kriesche H-U, Croy R, Holman J, Fitzsimmons WE, et al. Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extended-release/MMF, tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2014;97(6):636–41.

Kuypers DRJ, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation.* 2013;95(2):333–40.

Carcas-Sansuán AJ, Espinosa-Román L, Almeida-Paulo GN, Alonso-Melgar A, García-Meseguer C, Fernández-Cambor C, et al. Conversion from Prograf to Advagraf in stable paediatric renal transplant patients and 1-year follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(1):117–23.



Pape L, Heidotting N, Ahlenstiel T. Once-daily tacrolimus extended-release formulation: 1 year after conversion in stable pediatric kidney transplant recipients. *Int J Nephrol.* 2011;2011:126251.

Oh CK, Huh KH, Lee JS, Cho HR, Kim YS. Safety and efficacy of conversion from Twice-daily tacrolimus to once-daily tacrolimus one month after transplantation: Randomized controlled trial in adult renal transplantation. *Yonsei Med J.* 2014;55(5):1341–7.

Albano L, Banas B, Klempnauer JL, Glyda M, Viklicky O, Kamar N. OSAKA Trial: a randomized, controlled trial comparing tacrolimus QD and BD in kidney transplantation. *Transplant J.* 2013;96(10):897–903.

Tsuchiya T, Ishida H, Tanabe T, Shimizu T, Honda K, Omoto K, et al. Comparison of pharmacokinetics and pathology for low-dose tacrolimus once-daily and twice-daily in living kidney transplantation: prospective trial in once-daily versus twice-daily tacrolimus. *Transplantation.* 2013;96(2):198–204.

Krämer BK, Charpentier B, Bäckman L, Silva HT, Mondragon-Ramirez G, Cassuto-Viguier E, et al. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: A randomized phase III study. *Am J Transplant.* 2010; 10(12):2632–43.

Wlodarczyk Z, Squifflet JP, Ostrowski M, Rigotti P, Stefoni S, Citterio F, Vanrenterghem Y, Krämer BK, Abramowicz D, Oppenheimer F, Pietruck F, Russ G, Karpf C, Undre N. Pharmacokinetics for once- versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation: a randomized, open-label trial. *Am J Transplant.* 2009 Nov;9(11):2505-13. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02794.x. Epub 2009 Aug 14. PubMed PMID: 19681813.