



Brasília, DF | Junho de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Sirolimo para o tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático durante a infância

2025 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.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@sauda.gov.br

Elaboração do relatório - NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ajith Kumar Sankarankutty

Altacílio Aparecido Nunes

Andrea Queiróz Ungari

Antonio Pazin Filho

Fernanda Fernandes Souza

Leonardo Régis Leira Pereira

Márcia Regina Godoy

Monitoramento do Horizonte Tecnológico – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes

Karine Medeiros Amaral

Thaís Conceição Borges

Perspectiva do Paciente – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Denis Satoshi Komoda

Coordenação – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Annemerli Livinalli

Luciana Costa Xavier

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) - e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança. 19

Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	14
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta, segundo compras públicas.	16
Quadro 3. Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e tipo de desenho do estudo).	16
Quadro 4. Estratégia de busca por evidências científicas nas bases de dados.	17
Quadro 5. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.	22
Quadro 6. Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE, considerando-se os desfechos primários e secundários dos estudos incluídos, comparando-se sirolimo e everolimo.	25
Quadro 7. Ficha com a descrição do comparador.	28
Quadro 8. Esquemas de imunossupressão avaliados.	31
Quadro 9. Resumo das características do estudo de avaliação econômica.	36

Tabelas

Tabela 1. Análise de subgrupo classificada por diferentes inibidores de mTOR.	21
Tabela 2. Desfechos avaliados.	29
Tabela 3. Custos com imunossupressores.	32
Tabela 4. Mensuração de custos com exames.	33
Tabela 5. Custos com exames de imagem.	33
Tabela 6. Custo total dos esquemas de imunossupressão.	34
Tabela 7. Custo incremental por esquema de imunossupressão.	35
Tabela 8. Resultados da análise de sensibilidade, usando-se como parâmetro a variação no preço do imunossupressor.	35
Tabela 9. Número estimado de pacientes.	37
Tabela 10. Cenário de referência - ano 1.	38
Tabela 11. Cenários de Padrões de uso das tecnologias avaliadas nos cenários alternativos.	38
Tabela 12. Custos do tratamento de imunossupressão de transplante hepático, em R\$.	39
Tabela 13. Custo do tratamento por cenário - PACIENTE, r\$.	39
Tabela 14. Impacto orçamentário da ampliação de uso do sirolimo por ano e cenário (R\$).	39
Tabela 15. Impacto orçamentário incremental por ano no cenário 1, R\$.	40
Tabela 16. Resultado da análise de sensibilidade multivariada.	41

Sumário

Marco Legal	3
Avaliação de Tecnologias em Saúde	4
1. APRESENTAÇÃO	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3. RESUMO EXECUTIVO.....	8
4. INTRODUÇÃO	10
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	16
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	26
8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	41
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	41
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	44
12. DISCUSSÃO PRELIMINAR	44
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR.....	46
14. REFERÊNCIAS.....	47
ANEXO	52

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação do sirolimo para o tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático durante a infância no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, do Ministério da Saúde (SCTICS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (NATS-HCFMRP/USP), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia/efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do sirolimo, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Sirolimo.

Indicação: Imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático durante a infância.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: O transplante hepático é o tratamento de escolha para a doença hepática terminal e está indicado em situações como falência hepática aguda, insuficiência hepática crônica e suas complicações, incluindo carcinoma hepatocelular, além de doenças metabólicas tais como: doença de Wilson, deficiência de alfa-1 anti-tripsina, hemocromatose hereditária, dentre outros. O tratamento imunossupressor tem por objetivo prevenir ou reverter a rejeição do enxerto, alterando o menos possível a imunidade não relacionada ao tratamento. O sirolimo é um imunossupressor que inibe a ativação e a proliferação de linfócitos T que ocorrem em resposta ao estímulo de抗ígenos e de citocinas (Interleucina IL-2, IL-4 e IL-15) através de um mecanismo diferente do observado com outros imunossupressores.

Pergunta: A manutenção do sirolimo é eficaz/efetivo, seguro e custo-efetivo para uso em imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático durante a infância quando comparado ao everolimo?

Evidências clínicas: A partir de uma busca bibliográfica conduzida nas bases MEDLINE via PubMed, EMBASE e Cochrane Reviews, foram selecionados dois estudos fornecendo evidências sobre a eficácia e segurança do sirolimo na indicação proposta. Para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de recorrência, não foram evidenciadas diferenças significativas entre os subgrupos. Para os desfechos de segurança, a Taxa de Filtração Glomerular Estimada apresentou alteração ligeiramente maior no grupo everolimo do que no grupo sirolimo aos 3, 6 e 12 meses após conversão de everolimo para sirolimo. Em relação à concentração dos biomarcadores urinários após a conversão, a redução no NAG (U/g creatinina) foi significativa em ambos os grupos de sirolimo ($-68,7 \pm 137,6$; $p = 0,011$) e everolimo ($-62,0 \pm 92,4$; $p = 0,002$). Para os sobrevida global e sobrevida livre de recorrência, considerou-se baixa certeza na evidência gerada e analisada pelo GRADE.

Avaliação econômica: Utilizou-se análise de custo-minimização, comparando-se o esquema de imunossupressão de manutenção com o uso de tacrolimo associado a sirolimo (TAC + SRL) ao esquema padrão tacrolimo + everolimo (TAC + EVL), no horizonte temporal de dois anos. O esquema TAC + SRL tem custo anual de R\$ 21.329,02 e o esquema padrão tem custo de R\$ 28.340,67. O esquema TAC + SRL, em dois anos, proporciona economia de R\$ 13.672,72, por paciente. Na análise de sensibilidade multivariada em 11 cenários, o tratamento padrão (TAC + EVL) apresentou maior custo. Assumindo que o preço máximo de venda ao governo (PMVG) seja praticado simultaneamente nas compras do everolimo (R\$ 34,93) e sirolimo (R\$ 34,48), o esquema TAC + SRL proporciona economia de R\$ 25.178,51 por paciente.

Análise de impacto orçamentário: No cenário de referência, o tratamento de 382 pacientes custa de R\$ 54,8 milhões, em cinco anos, considerando o custo anual médio por paciente de R\$ 28.340,67. O cenário 1, que estima um *market share* do protocolo sirolimo de 99%, proporciona uma economia de R\$ 12,6 milhões ao longo de cinco anos, em relação ao cenário de referência. Em todos os cenários analisados ocorre redução de gastos entre R\$ 4,6 e R\$ 22,4 milhões, em cinco anos.

Experiências internacionais: As agências *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canada's Drugs Agency* (CDA-AMC), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e *Scottish Medicines Consortium* (SMC) não emitiram recomendação sobre a utilização do sirolimo para a condição clínica em análise neste relatório.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Não foram detectados medicamentos potenciais para imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático.

Considerações finais: No Brasil, o sirolimo está disponível pelo SUS para pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático, mas não para adultos, exigindo a troca do medicamento por everolimo na fase adulta. Neste presente relatório são apresentados dois estudos fornecendo evidências sobre a eficácia e segurança do sirolimo na indicação proposta, com baixa certeza na evidência na análise com GRADE. A análise econômica mostra que o uso de sirolimo, sendo continuado nos adultos transplantados de fígado na infância, traz economia de recursos, considerando-se que o esquema tacrolimo + sirolimo, em dois anos, proporciona economia de R\$ 13.672,72, em comparação ao esquema de imunossupressão baseado em EVL. Na análise de impacto orçamentário, em cinco anos, a ampliação de uso do sirolimo pode gerar economia de recursos de até R\$ 12,6 milhões, ou seja, 23% menos do que o valor gasto no cenário de referência (everolimo + tacrolimo). A análise de sensibilidade mostra a robustez do resultado em todos os cenários resultando em economia de recursos variando entre R\$ 4,6 e R\$ 22,4 milhões.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 41/2025 foi aberta de 06/05/2025 a 15/05/2025 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para este tema. Assim, não houve a participação.

Discussão preliminar da Conitec: Questionou-se a utilização da custo-minimização, endossada no momento pelo especialista. Observou-se que no momento, o sirolimo está indicado para crianças, mas não para adultos, assim, o paciente que faz uso e passa à fase adulta deve realizar a troca do medicamento, mesmo que a terapia com sirolimo seja efetivo. Trata-se assim de uma necessidade não atendida com evidência o suficiente para sugerir a não-inferioridade.

Recomendação preliminar da Conitec: aos 05 dias do mês de junho de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 141^a Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade recomendação favorável para o uso do sirolimo no tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos à transplante hepático durante a infância. Para esta decisão foi considerado principalmente a lacuna no tratamento de pacientes que pediátricos que passam para a fase adulta, sem cobertura da tecnologia proposta.

4. INTRODUÇÃO

4.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA

A cirrose hepática e suas complicações continuam sendo um problema de saúde pública mundial. De acordo com dados do *Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study* (2019), para adultos entre 50 e 74 anos, a cirrose hepática permaneceu como a sétima principal causa de óbito no ano de 2019 (1). As principais causas da cirrose no Brasil (> 60%) têm sido as hepatites virais e o uso abusivo de álcool (2,3). Porém, com as medidas instituídas para a prevenção e cura das hepatites virais, o aumento progressivo da prevalência das doenças metabólicas pode torná-la uma das principais causas de cirrose nas próximas décadas (4,5).

O transplante hepático é o tratamento de escolha para a doença hepática terminal. Está indicado em situações como falência hepática aguda, insuficiência hepática crônica e suas complicações, incluindo carcinoma hepatocelular, além de doenças metabólicas tais como: doença de Wilson, deficiência de alfa-1 anti-tripsina, hemocromatose hereditária, dentre outros. O Brasil oferece um dos maiores programas de transplantes públicos do mundo (6), e segundo dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), o país é o terceiro em número absoluto de transplante de fígado, dentre 35 países avaliados (ano 2021). Em 2022, ainda sob o impacto da pandemia da COVID-19, foram realizados 2.118 transplantes hepáticos no Brasil, 1.951 de doador falecido e 167 de doador vivo, sendo a taxa de doação (9,9 por milhão de população) 2,8% superior à de 2021 (9,7 pmp) (7). Dentre os cuidados oferecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no seguimento pós-operatório de transplante estão incluídos os medicamentos imunossupressores.

O aprimoramento constante dos medicamentos imunomoduladores permitiu a consolidação desse procedimento como o tratamento de escolha para falência terminal de diversos órgãos. Historicamente, o tratamento da rejeição celular aguda precoce foi um dos problemas centrais do transplante e, embora protocolos efetivos de imunossupressão tenham superado em grande parte esse desafio, esse tema ainda requer atenção rigorosa (8). Ao mesmo tempo, o papel da rejeição mediada por anticorpos tem sido cada vez mais reconhecido (8).

Nas últimas décadas, os avanços nas estratégias de imunossupressão têm contribuído para aumento significativo na sobrevida pós-transplante a curto prazo (8). Por outro lado, o uso desses medicamentos a longo prazo está associado a várias reações adversas, tais como: neoplasia, síndrome metabólica, lesão renal, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (8). Mais recentemente, novos agentes imunossupressores estão sendo incorporados, na tentativa de reduzir a exposição contínua a inibidores de calcineurina e corticoides e melhorar a sobrevida a curto e longo prazo, além de minimizar os efeitos adversos dos imunossupressores acima citados (8).

Neste contexto, este PCDT reunirá o conhecimento atual nas diretrizes para o manejo da imunossupressão de pacientes adultos submetidos a transplante de fígado, conforme o Regulamento Técnico vigente do Sistema Nacional de Transplantes.

4.2 TRATAMENTO RECOMENDADO

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 (9). Entretanto, enquanto a terapia de imunossupressão diminui os episódios de rejeição nos pacientes transplantados de fígado, também aumenta as chances de os pacientes apresentarem infecções e efeitos adversos específicos devido ao uso contínuo desses agentes, por isso, o acompanhamento terapêutico constante dos pacientes é de extrema importância (9).

Os medicamentos imunossupressores inibem ou reduzem a resposta do sistema imunitário aos aloantígenos do enxerto (9). O tratamento imunossupressor tem por objetivo prevenir ou reverter a rejeição do enxerto, alterando o menos possível a imunidade não relacionada ao tratamento (9). 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, diabete melito (DM), dislipidemia e osteoporose) (9).

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% (10).

O tacrolimo (TAC) pertence também à classe de ICN e foi introduzido como agente imunossupressor no início da década de 1990, dez anos depois da CsA, sendo inicialmente desenvolvido para o transplante de fígado (11). 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 corticosteroide (12). 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 (13).

Dessa forma, os inibidores de calcineurina foram considerados os medicamentos imunossupressores mais utilizados nesses pacientes. Entretanto esses fármacos estariam associados a um fator de risco independente para recorrência de carcinoma hepatocelular (CHC) após TH (14).

Como o CHC é uma das principais indicações para o transplante de fígado (15), o efeito antiproliferativo de alguns agentes imunossupressores nestes casos é também esperado. O risco de recidiva de CHC pós-transplante é estimado em mais de 20% dos casos e ocorre mais frequentemente nos dois primeiros anos (16).

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 antimetabólicos e os imunoglobulinas anti-linfócitos T (17).

Os inibidores alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) (mTORis) são uma nova opção para imunossupressão. Esses fármacos poderiam não apenas prevenir a rejeição, mas também regredir o crescimento de células tumorais. Atualmente, o sirolimo e o everolimo são considerados os agentes inibidores da mTORi mais utilizados (14).

Recentemente, o papel dos imunossupressores na participação da oncogênese tem merecido especial atenção no transplante hepático. Os inibidores da calcineurina (ICNs), inicialmente a ciclosporina e agora o tacrolimo, foram implicados na promoção da proliferação do câncer e na sobrevivência celular (11). Consequentemente, existe uma pressão para identificar um tratamento farmacológico alternativo. Dessa forma, com o advento dos inibidores da rapamicina (mTOR), estes tornaram-se uma classe de imunossupressores que têm um mecanismo de ação diferente, com efeitos antiproliferativos e antiangiogênicos (12). Esses medicamentos foram predominantemente usados nesses pacientes transplantados devido ao seu baixo perfil de nefrotoxicidade, além de estarem relacionados a melhor sobrevida e redução de taxas de recorrência tumoral nos pacientes transplantados no carcinoma hepatocelular (CHC) (13,18).

Existem diversos protocolos de imunossupressão utilizados pelos centros transplantadores mundiais, e a maioria deles faz a associação de um inibidor de calcineurina com corticosteroide e com um agente antimetabólico ou inibidores da proteína mTOR como terapia de imunossupressão de manutenção (11).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos, Portaria SAS/MS nº 5, de 22 de junho de 2017 (9), os fármacos atualmente preconizados para imunossupressão no transplante de fígado em adultos são:

- Azatioprina: comprimido de 50 mg;
- Basiliximabe: frasco-ampola de 20 mg;
- Ciclosporina: cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg; solução oral de 100mg/mL (frascos de 50 mL);
- Everolimo: comprimidos de 0,5 mg, 0,75 mg e 1 mg;
- Imunoglobulina antitimócitos: frasco ampola de 25 mg injetável;
- Metilprednisolona: solução injetável de 500 mg;
- Micofenolato de mofetila: comprimido de 500 mg;
- Micofenolato de sódio: comprimidos de 180 mg e 360 mg;
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg;
- Prednisolona: solução oral de 3 mg/mL;

- Tacrolimo: cápsulas de 1 mg e 5 mg, e frasco ampola de 0,5 mg injetável.

A baixa adesão ao uso de imunossupressores é uma condição frequentemente observada em adolescentes e adultos jovens, e está associada a taxas mais altas de rejeição, perda de enxerto e morte (13). Nessa faixa etária, além das mudanças hormonais e psicossociais próprias da adolescência, outras mudanças relativas ao seguimento pós-transplante também ocorrem, como transferência para equipe multiprofissional de transplante hepático adulto (13,14). Tais condições estão diretamente relacionadas com a adesão ao uso dos medicamentos pós-transplante. Nesse contexto, fatores que possam contribuir para menor adesão aos imunossupressores devem ser mitigados. Ou seja, a introdução de novos medicamentos, com potencial de desenvolvimento de novos efeitos adversos, ou mesmo, a necessidade de idas mais frequentes as consultas médicas para ajuste de dose, pode contribuir de forma significativa para baixa adesão e desfecho desfavorável nessa faixa etária vulnerável (13-15).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O sirolimo é um imunossupressor que inibe a ativação e a proliferação de linfócitos T que ocorrem em resposta ao estímulo de抗ígenos e de citocinas (Interleucina [IL-2, IL-4 e IL-15] através de um mecanismo diferente do observado com outros imunossupressores. O sirolimo também inibe a produção de anticorpos. Nas células, o sirolimo liga-se à imunofilina, proteína de Ligação FK 12 (FKBP-12), para formar um complexo imunossupressor que se liga à mTOR, uma quinase regulatória, inibindo sua atividade. Essa inibição suprime a proliferação de células T induzida por citocina, inibindo a progressão da fase G1 para a fase S do ciclo celular (18).

Em 1999, a agência reguladora de medicamentos *Federal Food & Drug Administration* (FDA) aprovou o uso do sirolimo para prevenir rejeição aguda em pacientes com transplante renal. A baixa nefrotoxicidade fez do sirolimo uma alternativa atraente frente aos inibidores de calcineurina (ICN), que levou ao uso *off-label*, combinado com outros medicamentos, tais como ciclosporina e corticosteroides, para imunossupressão de pacientes com transplante de fígado. Neste contexto, em 1999, foi iniciado o uso do sirolimo em transplantes de fígado (19). Entretanto, os resultados dos primeiros estudos clínicos sobre o uso do sirolimo em transplante hepático causaram controvérsia pela maior taxa de perda do enxerto e mortalidade entre os pacientes randomizados para sirolimo (19). Contudo, com o avanço das pesquisas foi identificada a dosagem do medicamento, combinações adequadas e o perfil dos pacientes que obtém maior benefício clínico: idade até 60 anos, transplante hepático por CHC, transplante hepático por hepatite C (19).

Segundo a Agência Italiana de Medicamentos (*Agenzia Italiana del Farmaco* – AIFA), o sirolimo é utilizado *off-label* na imunossupressão de pacientes com transplantes de fígado (adultos e pediátricos), de

medula óssea, pâncreas, coração, pulmão, e de ilhotas de Langerhans (20). O Quadro 1 apresenta a descrição técnica da tecnologia.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Sirolimo
Nome comercial	Rapamune®
Apresentação	Drágeas de 1 mg (embalagem com 60 drágeas) e drágeas de 2 mg (embalagem com 30 drágeas)
Detentor do registro	Pfizer Brasil LTDA
Fabricante	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Newbridge – Irlanda
Indicação aprovada na Anvisa	Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais para pacientes adultos e pediátricos acima de 13 anos de idade. Tratamento de pacientes com linfangioleiomomatose em adultos acima de 18 anos de idade.
Indicação aprovada em outras agências reguladoras de medicamentos	- FDA: imunossupressão de pacientes submetidos ao transplante renal. Autorização de comercialização concedida em: 1999. - EMA: imunossupressão de pacientes submetidos ao transplante renal. Número do registro na EMA: EMEA/H/C/000273. Autorização de comercialização concedida em: 13/03/2001.
Indicação proposta	Tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático durante a infância.
Posologia e forma de administração	Para adultos submetidos a transplante de fígado, a dose de ataque usual para sirolimo é de 4 a 6 mg por dia, seguida de uma dose de manutenção de 2 mg por dia. Na imunossupressão de manutenção a dosagem de sirolimo pode ser ajustada de acordo com o perfil do paciente e combinações medicamentosas, a dose diária pode variar de 1 mg/dia a 5 mg/dia (21,22). O sirolimo pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com tacrolimo, ciclosporina, azatioprina, mofetil micofenolato, e corticosteroides.
Situação patentária	Expirada
Há genérico ou biossimilar disponível no Brasil	Não

Tecnologia já está incorporada no SUS	Sim.
	<p>Indicações: Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes adultos e pediátricos (acima de 13 anos) transplantados renais, conforme disposto na Portaria Nº 4, de 11 de dezembro de 2018 (5).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Em pacientes pediátricos com rejeição crônica, toxicidade aos inibidores da calcineurina tais como disfunção renal, microangiopatia trombótica e doença linfoproliferativa pós-transplante. - Profilaxia da rejeição em transplante cardíaco, conforme Relatório de Recomendação n 175, da CONITEC. - Tratamento de pacientes com linfangioleiomomatose em adultos acima de 18 anos de idade. - Imunossupressão em transplante hepático em pacientes adultos: incorporado a Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul

Fonte: Pfizer, 2023 (18).

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade ao sirolimo, seus derivados ou a qualquer componente de sua formulação. É contraindicado para menores de 13 anos de idade (18).

Cuidados e Precauções: A imunossupressão aumenta a susceptibilidade a infecções e o desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, particularmente as relacionadas à pele. Não se recomenda a administração concomitante do sirolimo com inibidores potentes da CYP3A4 e/ou P-gp (como cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina, eritromicina ou claritromicina) ou indutores potentes da CYP3A4 e/ou P-gp (como rifampicina ou rifabutina). Deve-se ter cuidado quando canabidiol e sirolimo são administrados concomitantemente, monitorando de perto os níveis sanguíneos de sirolimo e os eventos adversos sugestivos de toxicidade por sirolimo. Pode aumentar o nível sérico de colesterol e triglicérides que podem requerer tratamento. Os pacientes devem ser monitorados quanto à hiperlipidemia. A função renal deve ser monitorada durante a administração concomitante de sirolimo com ciclosporina ou tacrolimo. Recomenda-se a monitorização quantitativa periódica da excreção de proteína na urina. Não há estudos sobre o uso do sirolimo em mulheres grávidas, portanto, pode ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial à mãe compensar o risco potencial ao embrião/feto (18).

Eventos adversos: Em geral, os eventos adversos relacionados à administração de sirolimo foram dependentes da dose/concentração. Os mais comuns são: pneumonia; infecção fúngica; infecção viral; infecção bacteriana; herpes simples; infecção do trato urinário; trombocitopenia; anemia; leucopenia; hipocalemia; hipofosfatemia; hiperlipidemia (incluindo hipercolesterolemia); hiperglicemia; hipertrigliceridemia; retenção de líquidos; diabetes mellitus; dor de cabeça; taquicardia; hipertensão; linfocele; dor abdominal; constipação; diarreia; náusea; erupção cutânea; acne; artralgia; proteinúria; distúrbio menstrual (incluindo amenorreia e menorragia); edema periférico; pirexia; dor; cicatrização deficiente; lactato desidrogenase sanguíneo aumentado; creatinina sanguínea aumentada; alterações nos

testes de função hepática (incluindo alanina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada) (18).

5.1 PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta, segundo compras públicas.

Apresentação	Preço unitário de acordo com o Banco de Preços em Saúde ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos ²
Sirolimo	R\$ 29,71 (drágea 1 mg)	R\$ 34,48 (drágea 1 mg)
	R\$ 53,94 (drágea 2 mg)	R\$ 68,97 (drágea 2 mg)

¹Média ponderada das compras realizadas via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 18/05/2024. ²Lista de preços de medicamentos. Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Acesso em 18/05/2024.

Fonte: Autoria própria.

6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança do sirolimo para imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático durante a infância, visando avaliar a sua incorporação no SUS. Foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa para a busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 3.

Quadro 3. Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e tipo de desenho do estudo).

População	Pacientes submetidos a transplante de fígado na infância, em uso de sirolimo, ao atingir 18 anos de idade
Intervenção	Sirolimo
Comparador	Everolimo
Desfechos (Outcomes)	Taxa de rejeição, eventos adversos, adesão, segurança e sobrevida do enxerto/paciente.
Desenho de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR), Ensaio clínico não-randomizado (ECNR), Revisão sistemática com meta-análise, Estudo observacional

Fonte: Autoria própria.

Pergunta: A manutenção do sirolimo é eficaz/efetiva, segura e custo-efetiva para uso em imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático durante a infância quando comparado ao everolimo?

Para responder à pergunta estruturada no Quadro 3 e com base nos critérios estabelecidos no PICOT, realizou-se uma busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências sobre o tema.

As bases de dados, as estratégias de busca e o número das referências localizadas e selecionadas se encontram no Quadro 4. A busca foi realizada em 05/09/2023 e não foram utilizados filtros para idioma e datas de publicação. A estratégia de busca foi formulada de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (23). Adicionalmente, buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*, buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

Quadro 4. Estratégia de busca por evidências científicas nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	("Immunosuppression Therapy "[Mesh] OR Immunosuppression OR Immunosuppressions OR "Therapy, Anti-Rejection" OR "Anti-Rejection Therapy" OR "Anti Rejection Therapy" OR "Anti-Rejection Therapies" OR "Therapy, Antirejection" OR "Antirejection Therapies" OR "Antirejection Therapy") AND ("Liver Transplantation"[Mesh] OR "Grafting, Liver" OR "Liver Grafting" OR "Transplantation, Liver" OR "Liver Transplantations" OR "Liver Transplant" OR "Liver Transplants" OR "Transplant, Liver" OR "Hepatic Transplantation" OR "Hepatic Transplantations" OR "Transplantation, Hepatic") AND ("Sirolimus"[Mesh] OR Rapamycin OR "I-2190A" OR "I 2190A" OR I2190A OR "AY 22-989" OR "AY 22 989" OR "AY 22989" OR Rapamune). Filters applied: Humans, MEDLINE.	715
Embase	('immunosuppressive treatment'/exp OR 'immune depressive therapy' OR 'immune suppression' OR 'immuno suppression' OR 'immuno suppressive treatment' OR immunosuppression OR 'immunosuppression therapy' OR 'immunosuppression, active' OR 'immunosuppressive therapy' OR 'transplantation reaction inhibition' OR 'immunosuppressive treatment') AND ('liver transplantation'/exp OR 'auxiliary liver transplantation' OR 'hepatic transplantation' OR 'liver heterotopic transplantation' OR 'liver orthotopic transplantation' OR 'liver tissue transplantation' OR 'orthotopic liver transplantation' OR 'transplantation, hepatic' OR 'transplantation, liver' OR 'liver transplantation') AND ('sirolimus'/exp OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 [4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl] 2 propanyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone' OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 [4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl] isopropyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone' OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 [4	2.609

	hydroxy 3 methoxycyclohexyl] propan 2 yl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone' OR 'abi 009' OR 'abi009' OR 'albumin bound rapamycin' OR 'ay 22989' OR 'ay22989' OR 'coll-r' OR 'cypher (drug)' OR 'de 109' OR 'de109' OR 'drgt18 2' OR 'drgt182' OR 'fyarro' OR 'hyftor' OR 'nab-rapamycin' OR 'nab-sirolimus' OR 'npc 12' OR 'npc12' OR 'opsiria' OR 'pascomer' OR 'perceiva' OR 'ptx 001' OR 'ptx 367' OR 'ptx001' OR 'ptx367' OR 'rapalimus' OR 'rapammune' OR 'rapamune' OR 'rapamycin' OR 'sila 9268a' OR 'sila9268a' OR 'sirogen' OR 'stn 10109' OR 'stn 1010900' OR 'stn 1010905' OR 'stn10109' OR 'stn1010900' OR 'stn1010905' OR 'tarzifyx' OR 'tavt 18' OR 'tavt18' OR 'tmb 002' OR 'tmb002' OR 'wy 090217' OR 'wy090217' OR 'sirolimus') AND [humans]/lim AND [embase]/lim	
Cochrane Library	(MeSH descriptor: [Immunosuppression Therapy] explode all trees) AND ('Immunosuppressive Therapy' OR 'Therapy, Immunosuppression' OR 'Therapies, Immunosuppression' OR Immunosuppressions OR 'Antirejection Therapies' OR 'Immunosuppression Therapies' OR 'Immunosuppressive Therapies' OR 'Therapies, Immunosuppressive' OR Immunosuppression OR 'Antirejection Therapy' OR 'Therapy, Anti-Rejection' OR 'Therapy, Immunosuppressive' OR 'Anti-Rejection Therapies' OR 'Therapy, Antirejection' OR 'Anti-Rejection Therapy' OR 'Anti Rejection Therapy') AND (MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees) AND ('Grafting, Liver' OR 'Liver Grafting' OR 'Transplantation, Liver' OR 'Liver Transplantations' OR 'Liver Transplant' OR 'Liver Transplants' OR 'Transplant, Liver' OR 'Hepatic Transplantation' OR 'Hepatic Transplantations' OR 'Transplantation, Hepatic') AND Sirolimus	4
	TOTAL	3.328

Fonte: Autoria própria.

Como resultado das buscas realizadas nas bases de dados selecionadas, foram encontradas 3.328 publicações, incluindo-se duplicatas. Dois revisores, aplicando-se os critérios de elegibilidade, selecionaram inicialmente 13 citações para leitura na íntegra e destas duas foram selecionadas e incluídas nesta revisão. A Figura 1 apresenta o fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

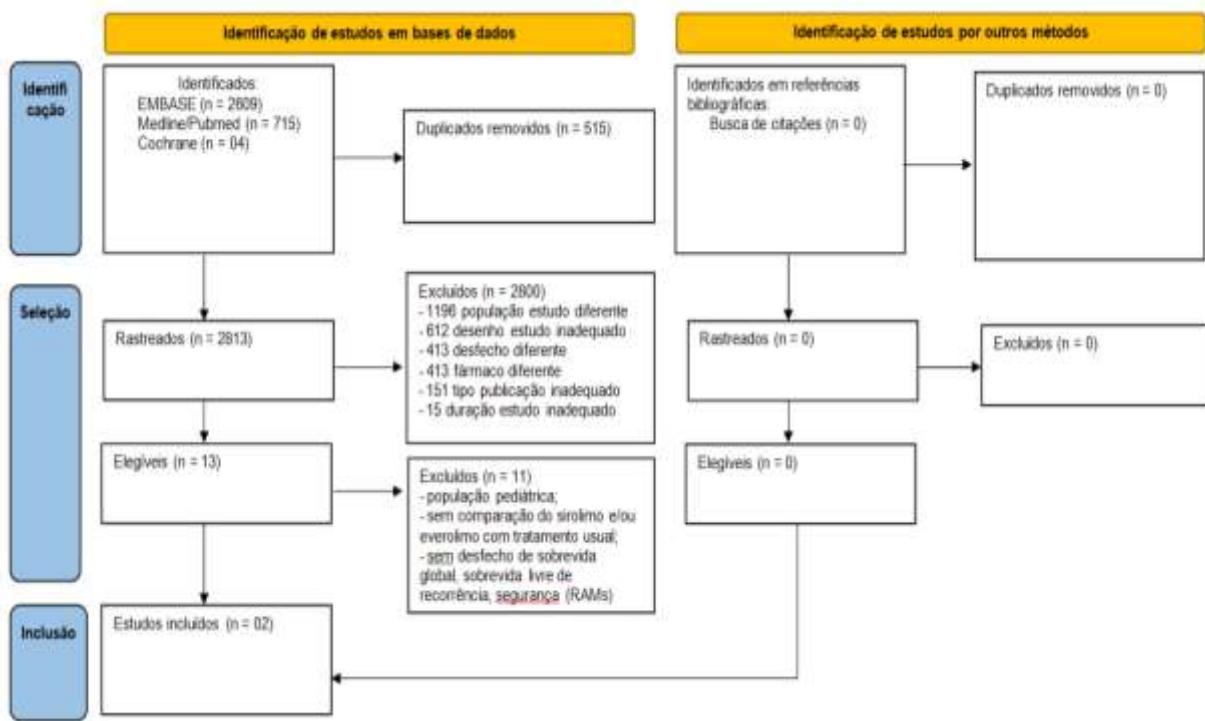


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Fonte: Autoria própria.

6.1 RESULTADOS DA BUSCA REALIZADA (EFICÁCIA E SEGURANÇA)

Foram incluídos dois estudos, sendo o estudo de Yan *et al.* (2022) (14), uma revisão sistemática com metanálise (RSMA) e o estudo de Tsai *et al.* (2019) (24), um estudo observacional do tipo coorte. As principais características dos estudos estão descritas a seguir.

6.2 EVIDÊNCIA CLÍNICA

Yan *et al.*, 2022 (14)

Trata-se de um RSMA cujo objetivo foi investigar os benefícios de sobrevida e segurança da imunossupressão com sirolimo ou everolimo em pacientes submetidos a transplante de fígado devido carcinoma hepatocelular. Os estudos foram considerados elegíveis para inclusão se atendessem aos seguintes critérios: pacientes adultos submetidos a transplante hepático devido carcinoma hepatocelular; como intervenção, considerou-se regime imunossupressor baseado em sirolimo ou everolimo; estudos que utilizaram como comparador regime imunossupressor sem inibidores da mTOR; estudos que apresentaram como desfecho primário sobrevida global (SG) em 1, 2, 3 e 5 anos e como desfechos secundários, sobrevida livre de recorrência (SLR) em 1, 2 e 3 anos e efeitos adversos; e delineamento dos estudos sendo ensaios clínicos randomizados (ECR) ou estudos de coorte.

Foram excluídos estudos do tipo comentário ou qualitativo; estudos que incluíram menos do que 20 pacientes; estudos em pacientes pediátricos; estudos cujo texto original não pôde ser obtido; estudos duplicados, resumos de congressos e outros relatórios sem dados suficientes. Dezessete estudos foram incluídos nesta RSMA e o tamanho da amostra dos estudos variou de 42 a 3.936.

Tsai *et al.*, 2019 (24)

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, cujo objetivo foi avaliar os desfechos renais entre a conversão de everolimo e sirolimo, ou seja, a substituição de um medicamento pelo outro. Os critérios de inclusão foram pacientes receptores de transplante de fígado com idade ≥ 20 anos. Todos os pacientes receberam um protocolo padrão de imunossupressão e um plano de visitas de acompanhamento agendado pós-transplante. Os indicadores da terapia de conversão com inibidores de mTOR incluíram pelo menos uma das seguintes condições: TFG_e (taxa de filtração glomerular) <60 mL/min/1,73 m², história de carcinoma hepatocelular ou recorrência, rejeição comprovada por biópsia e reações adversas medicamentosas relacionadas aos inibidores de calcineurina. Os receptores foram designados aleatoriamente para receber terapia de conversão com everolimo ou sirolimo, com base nas indicações da terapia de conversão com inibidores de mTOR durante o período do estudo. Os tamanhos dos grupos para a alocação do tratamento

foram revisados todos os meses para garantir que qualquer efeito nos resultados pudesse ser atribuído aos diferentes inibidores de mTOR. Para fins de análise, os participantes foram selecionados aleatoriamente nos grupos everolimo ou sirolimo na proporção de 2:3.

O desfecho primário foi a alteração média no nível de TFGe antes e depois da conversão do inibidor de mTOR, sendo analisado no início do estudo e 3, 6 e 12 meses durante o acompanhamento. O desfecho secundário foi a alteração nos biomarcadores urinários, NGAL (Abcam, Cambridge, Reino Unido), NAG (Abcam), TGF-β1 (IBL America, Minneapolis, Minnesota) e 8-OHdG (Abcam) entre o início do estudo e 6 meses após a terapia de conversão com os inibidores de mTOR.

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida global e sobrevida livre de recorrência

Yan e colaboradores (2022) (14) realizaram uma análise de subgrupos de acordo com o uso de sirolimo ou everolimo e não foram evidenciadas diferenças significativas entre estes subgrupos. A Tabela 1 apresenta a análise de subgrupo comparando sirolimo e everolimo e os resultados dos desfechos SG e SLR.

Tabela 1. Análise de subgrupo classificada por diferentes inibidores de mTOR.

Desfechos	SIROLIMO		EVEROLIMO		Valor de p para diferenças de subgrupo
	Nº estudos (pacientes)	RR (IC 95%)	Nº estudos (pacientes)	RR (IC 95%)	
SG em 1 ano	11 (1648)	1,10 (1,04-1,16)	3 (310)	1,04 (0,93-1,15)	0,33
SG em 2 anos	9 (1478)	1,17 (1,11-1,23)	3 (310)	1,11 (0,99-1,26)	0,48
SG em 3 anos	8 (1405)	1,18 (1,11-1,25)	2 (258)	1,15 (1,00-1,33)	0,78
SG em 5 anos	8 (5335)	1,14 (1,08-1,20)	1 (52)	1,92 (1,04-3,53)	0,10
SLR em 1 ano	10 (1576)	1,15 (1,09-1,20)	1 (192)	0,99 (0,87-1,13)	0,05
SLR em 2 anos	10 (1576)	1,16 (1,09-1,23)	1 (192)	1,04 (0,90-1,21)	0,20
SLR em 3 anos	9 (1503)	1,14 (1,08-1,23)	1 (192)	1,08 (0,90-1,28)	0,47

SG: sobrevida global; SLR: sobrevida livre de recorrência; RR: risco relativo.

Fonte: Yan *et al.*, 2022 (14).

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Segurança

Os resultados mostraram que os intervalos de TFGe apresentaram alteração ligeiramente maior no grupo everolimo do que no grupo sirolimo aos 3, 6 e 12 meses após conversão. As alterações médias da TFGe nos grupos sirolimo e everolimo aos 3 meses foram de 0,8 (DP 17,7) e 1,6 (DP 24,2) mL/min/1,73 m² (p = 0,876), e aos 6 meses foram -1,8 (DP 17,3) e -2,5 (DP 21,6) mL/min/1,73 m² (p = 0,895), respectivamente. Pacientes com TFGe basal <60 mL/min/1,73 m² tiveram melhora da função renal comparados aos pacientes com TFGe basal de 60 mL/min/1,73 m² durante o período do estudo.

Após controlar a conversão com os inibidores da mTOR, as alterações médias na TFGe em 3 meses (+12,3 mL/min/1,73 m²; p < 0,001) e 12 meses (+12,0 mL/min/1,73 m²; p = 0,008) permaneceram significativos em pacientes com TFGe basal < 60 mL/min/1,73 m². Entre os pacientes com TFGe de 60 mL/min/1,73 m² no início do estudo, a função renal não melhorou após a conversão do inibidor de mTOR no acompanhamento de 1 ano. Além disso, os tipos de mTORi não afetaram as alterações na TFGe. Entre os pacientes com TFGe basal < 60 mL/min/1,73 m², o escore pré-operatório do Modelo para Doença Hepática em Estágio Final (do inglês, *Model for End-Stage Liver Disease*) foi independentemente associado à piora da TFGe ao longo de 12 meses (-0,7; DP 0,3; p = 0,036). Em relação à concentração dos biomarcadores urinários após a conversão, a redução na N-acetil-β-D-glicosaminidase (NAG) (U/g creatinina) foi significativa em ambos os grupos de sirolimo (-68,7; DP 137,6; p = 0,011) e everolimo (-62,0; DP 92,4; p = 0,002). A redução de lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) (ng/g de creatinina) foi significativa no grupo do sirolimo (-4.345,1; DP 7.763,5; p = 0,005), mas não no grupo everolimo (-2.283,8; DP 6.204,8; p = 0,078). Nem as concentrações de TGF-β1 nem de 8-OHdG mudaram significativamente em ambos os grupos mTORi (TGF-β1: sirolimo, -28,1; DP 83,1; p = 0,074; everolimo, -3,5 (DP 24,6) ng/g creatinina; p = 0,476; 8-OHdG: sirolimo, -0,8; DP 177); p = 0,981; everolimo, -3,8 (DP 126,8) µg/g creatinina; p = 0,880). Além disso, não foi observada diferença na magnitude da redução em NGAL ou NAG entre os 2 grupos mTORi.

6.2.3 Avaliação da qualidade da evidência

Para o estudo de Yan *et al.*, (2022) (14), o Nats realizou a avaliação da qualidade metodológica utilizando a ferramenta AMSTAR-2 (25) (Quadro 5). A avaliação foi realizada por dois revisores independentes e divergências foram resolvidas por meio de consenso.

Quadro 5. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.

Domínio	Revisão sistemática Yan <i>et al.</i> , 2022 (14)
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim

2- A revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?*	Sim
3- Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim
4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?*	Sim
5- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Não
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?*	Sim
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?*	Sim
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?*	Sim
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?*	Sim
14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de estudo pequeno) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?*	Não
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Não
Avaliação Geral	Moderada

*Domínios críticos. Fonte: Autoria própria.

O Nats considerou a revisão sistemática de Yan *et al.*, (2022) (14) como de qualidade moderada pela ferramenta AMSTAR-2. Tal julgamento se deve principalmente a questões identificadas, tais como: não extração de dados em duplicata, ausência de citação sobre as fontes de financiamento, de investigação

adequada do viés de publicação, e fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão.

Considerando-se o estudo de Tsai *et al.* (2019) (24) como um estudo de coorte prospectivo randomizado, foi adotada a ferramenta RoB 2.0 para a avaliação do risco de viés, por ser um instrumento de maior rigor avaliativo. Para os desfechos avaliados, alteração média no nível de taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) antes e depois da conversão do inibidor de mTOR, e alteração nos biomarcadores urinários, este estudo foi julgado como “algumas preocupações”, pois foi conduzido de forma aberta, portanto, a natureza não cega e o viés de seleção de pacientes, devem ser considerados na interpretação dos resultados. Contudo, é pouco provável que tenha influência sobre algum viés de informação nos desfechos avaliados por serem medidas laboratoriais.

6.3 CERTEZA GERAL DAS EVIDÊNCIAS (GRADE)

A certeza sobre as evidências foi avaliada utilizando-se a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (26).



Quadro 6. Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE, considerando-se os desfechos primários e secundários dos estudos incluídos, comparando-se sirolimo e everolimo.

Avaliação da qualidade da evidência							Valor P para as diferenças de subgrupo	Certeza	Importância
Tempo de follow-up	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Yan et al. (2022) (14) - Sobrevida Global									
1 ano	RSMA	moderado ^a	não grave	grave ^a	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^b	0,33	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
2 anos	RSMA	moderado ^a	não grave	grave ^a	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^b	0,48	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
3 anos	RSMA	moderado ^a	não grave	grave ^a	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^b	0,78	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
5 anos	RSMA	moderado ^a	não grave	grave ^a	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^b	0,10	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Yan et al. (2022) (14) - Sobrevida Global									
1 ano	RSMA	moderado ^a	não grave	grave ^a	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^b	0,05	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
2 anos	RSMA	moderado ^a	não grave	grave ^a	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^b	0,20	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
3 anos	RSMA	moderado ^a	não grave	grave ^a	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^b	0,47	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

^aCaracterísticas dos pacientes, grau dos tumores, protocolos de administração de medicamentos e grupos controlados variou entre os estudos incluídos.

^b Viés de publicação estatisticamente significativo.

6.4 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de recorrência, não foram evidenciadas diferenças significativas entre os subgrupos sirolimo e everolimo e considerou-se baixa certeza da evidência pelo GRADE.

Para os desfechos de segurança, a Taxa de Filtração Glomerular Estimada apresentou alteração ligeiramente maior no grupo everolimo do que no grupo sirolimo aos 3, 6 e 12 meses após conversão. Em relação à concentração dos biomarcadores urinários após a conversão, a redução no NAG (U/g creatinina) foi significativa em ambos os grupos de sirolimo ($-68,7 \pm 137,6$; $p = 0,011$) e everolimo ($-62,0 \pm 92,4$; $p = 0,002$).

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A presente avaliação econômica tem como objetivo analisar se na imunossupressão de manutenção em pacientes adultos submetidos a transplante hepático, durante a infância, o sirolimo traz benefícios clínicos e econômicos, sob a perspectiva do SUS.

7.1.1 Evidências de estudos econômicos

O transplante hepático é um procedimento de alto custo, no entanto, traz melhora em sobrevida e qualidade de vida. Entre 2010-2021 foram realizados no país 17.254 transplantes de fígado a um custo total de R\$ 176.657.439.379,00, com custo médio de R\$ 96.061,16 (14). Outros estudos brasileiros estimam que o custo médio do transplante hepático varie entre US\$ 17.367 e US\$ 21.505 (15-17). A ocorrência de complicações pós-operatórias, o número de dias de internação hospitalar e a quantidade de transfusão de hemoderivados podem elevar o custo deste transplante para até US\$ 54.698,34 (15). O custo médio é menor no Brasil do que na Alemanha (€115.924) (18) e Estados Unidos (\$145.000) (19).

Com o objetivo de identificar estudos econômicos sobre o uso do sirolimo na imunossupressão de transplante hepático, em 29/02/2024 foi realizada busca na literatura na base Pubmed com os seguintes descritores: (((sirolimus) AND (everolimus[Title/Abstract])) AND (cost[Title/Abstract])) AND (liver transplant[Title/Abstract]), sendo identificado um artigo correlato, o qual é sumarizado a seguir.

Dumortier *et al.* (2024) (31) conduziram um ensaio clínico com objetivo de avaliar a eficácia e segurança da mudança do esquema de imunossupressão (IS) de EVL, duas vezes ao dia, para SRL, uma vez ao dia. Os pesquisadores concluíram que essa conversão foi benéfica para 87,1% dos pacientes e contribui para redução de 50% dos custos com imunossupressão de pacientes com transplante hepático. Entretanto, o estudo de Dumortier não é uma avaliação econômica completa, pois não faz a exploração de incerteza sobre os parâmetros.

Apesar da relevância dos estudos de avaliação econômica das terapias avaliadas, não foram encontrados estudos de análise econômica completa envolvendo-as no tratamento de pacientes com transplante hepático.

7.1.2 Comparador

Como comparador foi selecionado o esquema de imunossupressão de manutenção baseado em everolimo e baixas doses de tacrolimo (TAC + EVL), que é tratamento padrão adotado no SUS para pacientes com transplante hepático sem complicações

Tacrolimo

O tacrolimo está disponibilizado no SUS para imunossupressão de transplante. No protocolo vigente, a sua dosagem é individualizada de acordo com a avaliação da concentração sanguínea e com o período pós-transplante. A dose usual é de 1mg/kg, porém a mesma deve ser ajustada para alcançar, na fase de manutenção, o nível sanguíneo entre 5 e 7 ng/mL (20).

Segundo dados do Banco de Preços em Saúde (BPS), o tacrolimo de 1 mg tem preço médio ponderado de R\$ 0,9064 - compra realizada em 27/11/2023 pelo Instituto Nacional de Fármacos, código BR0268098 (21).

Everolimo

O uso do everolimo foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2014 para profilaxia de rejeição de órgãos em pacientes receptores de transplante hepático e tratamento de pacientes com linfangioleiomiomatose em adultos acima de 18 anos de idade (22). O everolimo está disponível no SUS, desde 2015 para profilaxia da rejeição em pacientes com transplante hepático ou com piora da função renal pós-transplante devido ao uso crônico de tacrolimo (23).

No Brasil, o everolimo é produzido pelos laboratórios Novartis Biociências S/A, EMS S/A, Libbs Farmacêutica Ltda., e Universidade Federal do Rio Grande do Norte (22). O preço médio de venda ao governo do everolimo 1mg é R\$ 34,93 (22).

Quadro 7. Ficha com a descrição do comparador.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Everolimo
Apresentação	Drágeas de 1 mg
Indicação aprovada na Anvisa	<ul style="list-style-type: none"> - Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes receptores de transplante hepático. - Tratamento de pacientes com linfangioleiomatomate em adultos acima de 18 anos de idade. <p>Ano de aprovação ANVISA: 2014</p>
Posologia e forma de administração	<p>Esquema de imunossupressão baseado em Everolimo (EVL). O esquema terapêutico deve composto pela associação do everolimo com ciclosporina ou tacrolimo e corticosteroides, iniciando o tratamento 30 dias após o transplante hepático.</p> <p>Dosagem: A dose de 1,0 mg de EVL duas vezes ao dia.</p>
Situação patentária	Expirada
Há genérico ou biossimilar disponível no Brasil	Sim
Tecnologia já está incorporada no SUS	<p>Sim.</p> <p>Indicações: Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados Avaliado pela CONITEC em 2015, conforme relatório técnico n. 174 (24)</p> <p>População-alvo: pacientes com rejeição ou piora da função renal pós-transplante hepático devido ao uso crônico de tacrolimo</p>
Uso off-label	Imunossupressão de pacientes com transplantes de rins, de fígado, pulmão.
Preço unitário de acordo com o Banco de Preços em Saúde	<p>5 mg – R\$ 136,10 – Base SIAG – em 29/01/2024 - Código: BR0369179</p> <p>1 mg – R\$34,11 – Base SIAG – em 29/01/2024 - Código: BR0393138</p> <p>PMVG: R\$34,93 – drágea de 1 mg – CMED</p>

¹ Média ponderada das compras realizadas via Banco de Preços em Saúde (BPS). ² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

7.1.3 Horizonte temporal da análise

Considerando tratar-se de um estudo de custo-minimização, cuja modelagem de tempo em *lifetime* não é usual e nem adequada, segundo as orientações metodológicas para tal modalidade de

análise, na presente análise, empregou-se o horizonte de temporal de 2 anos. Além do exposto, os ajustes de dosagens e alterações nos esquemas de imunossupressão são frequentes no tratamento de pacientes com transplante hepático, visto que o nível de concentração sanguínea do imunossupressor, peso corporal e resposta imunológica afetam diretamente dosagem administrada, salientando-se que essa peculiaridade não se caracteriza estados de transição de saúde (25).

7.1.4 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados os custos médicos diretos com medicamentos, consultas de acompanhamento e exames laboratoriais e de imagem.

7.1.5 Taxa de desconto

A taxa de desconto aplicada é de 5%.

7.1.6 Desfechos

A taxa de sobrevida global (SG) é um dos desfechos mais utilizados na aprovação e avaliação de imunossupressores. No entanto, para maior robustez da presente análise foram selecionados sete desfechos: sobrevida global, taxa de mortalidade, taxa de recorrência, sobrevida livre de recorrência, sobrevida do enxerto, taxa de eventos adversos, e qualidade de vida, os quais estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Desfechos avaliados.

Desfecho	Resultado de estudos comparando SRL e outros esquemas de IS	Fonte
Taxa de mortalidade	Ausência de diferença estatisticamente significativa	Yanik <i>et al.</i> (2016) (2)
Taxa de recorrência	Ausência de diferença estatisticamente significativa	Yanik <i>et al.</i> (2016) (2), Aloun <i>et al.</i> (2023) (26), Lee <i>et al</i> (2020) (27)
Sobrevida global	Ausência de diferença estatisticamente significativa	Yan <i>et al</i> (2022) (28), Aloun <i>et al</i> (2023) (26), Lee <i>et al</i> (2020) (27)
Sobrevida livre de recorrência	Ausência de diferença estatisticamente significativa	Yan <i>et al</i> (2022) (28) Lee <i>et al</i> (2020) (27)
Eventos adversos	Ausência de diferença estatisticamente significativa	Yan <i>et al</i> (2022) (28)
Qualidade de vida	Ausência de diferença estatisticamente significativa	Mulder <i>et al</i> (2023) (29)
Sobrevida do enxerto	Ausência de diferença estatisticamente significativa	Yan <i>et al</i> (2022) (28)
Rejeição aguda	Ausência de diferença estatisticamente significativa	Aloun <i>et al</i> (2023) (26)

Resultados de ensaios clínicos e de revisão sistemática com metanálises demonstram que não há diferença estatisticamente significativa, nos desfechos de interesse, entre esquemas de imunossupressão baseados em SRL em comparação com outros agentes (2,27,28).

7.1.7 Evidências de efetividade

Não há ensaios clínicos que comparam diretamente a eficácia e segurança de regimes de imunossupressão baseados em sirolimo com everolimo. A segurança e efetividade do sirolimo para imunossupressão de pacientes com transplante hepático foi comprovada em diversos estudos clínicos randomizados, os quais são sintetizados a seguir.

Comparação: SRL ou EVL *versus* outros esquemas

Um estudo clínico com dados de 3936 pacientes com transplante hepático por CHC, tratados em todos os centros de transplantes dos Estados Unidos mostrou que a taxa de mortalidade e taxa de recorrência não apresentam diferenças entre pacientes tratados com sirolimo e outros esquemas de imunossupressão (2). Uma revisão sistemática de 17 estudos avaliou esquemas de imunossupressão baseados em sirolimo ou everolimo em pacientes submetidos a transplante de fígado por CHC, em comparação à esquemas de imunossupressão sem inibidores da mTOR. Na análise de sub-grupo foi evidenciado que os esquemas baseados em SRL e EVL não apresentam diferenças significativas na sobrevida global, sobrevida de livre de recorrência e mais 14 desfechos de efeitos adversos (28). Os pesquisadores concluíram que os esquemas de IS baseados em inibidores de mTOR aumentam a sobrevida geral com menor toxicidade renal quando comparado a esquemas sem inibidores de mTOR (28).

Comparação SRL ou EVL *versus* CNI

Uma metanálise de sete ensaios clínicos randomizados, com 1365 pacientes com transplante hepático por CHC, dos quais 712 receberam esquema de imunossupressão baseado em ICN e 653 receberam esquema baseado em inibidores de mTOR (SRL ou EVL) mostrou que não há diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em termos de recorrência, sobrevida global, trombose da artéria hepática e rejeição aguda (26).

Em uma revisão sistemática com metanálise de 38 estudos clínicos realizados na China, com dados de 10.607 pacientes com transplante hepático por CHC foram avaliados 38 desfechos de efeitos adversos e de segurança de os esquemas de imunossupressão baseados em inibidores de mTOR(SRL ou EVL) com regimes baseado em ICN (30). Os resultados do estudo mostraram que os esquemas de imunossupressão baseados em inibidores de mTOR reduzem a incidência de recorrência e mortalidade, mas aumentam a incidência de eventos adversos comparados com ICN. Assim, os

pesquisadores recomendam que ponderação dos riscos e benefícios do uso dos inibidores de mTOR em pacientes com transplante hepático por CHC (30).

Comparação SRL e TAC

Um ensaio clínico randomizado, multicêntrico para avaliar o impacto de regimes de imunossupressão baseados em SRL e TAC em 196 pacientes com transplante hepático. Um grupo de pacientes utilizou TAC, uma vez ao dia, e o outro grupo usou a combinação de SRL e TAC, uma vez ao dia. A qualidade de vida dos pacientes foi avaliada através dos questionários EQ-5D e Escore de severidade da fadiga e escala visual analógica (EVA). Os pesquisadores não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (29). Resultados de ensaios clínicos e de revisão sistemática com metanálises, tal como as evidências apresentadas nas Tabelas 1 e 2, demonstram que não há diferença estatisticamente significativa, nos desfechos de interesse, entre esquemas de imunossupressão baseados em SRL em comparação com outros agentes (2,28,29).

7.1.8 Estrutura do modelo

Considerando a ausência de diferença de efetividade entre diferentes esquemas de imunossupressão utilizou-se o modelo de custo-minimização, desenvolvido no software Excel® 2013.

Neste modelo foram calculados os custos de dois esquemas de imunossupressão de manutenção (> 90 dias após transplante) utilizados por pacientes maiores de 18 anos com transplante hepático realizado na infância etapa do tratamento (90 dias). O esquema comparador é composto pela administração concomitante de tacrolimo, na dosagem 0,1 mg/kg/dia com duas doses diárias, com ingestão oral a cada 12 horas, e duas doses diárias de everolimo de 1mg. No esquema em avaliação, os pacientes receberão diariamente duas doses de tacrolimo e uma dose de 1 mg de everolimo.

O Quadro 8. Esquemas de imunossupressão avaliados e as dosagens utilizada.

Quadro 8. Esquemas de imunossupressão avaliados.

Esquemas	Dosagens
Esquema comparador	TAC 0,1mg/kg/dia + EVL 2mg/dia
Esquema em avaliação	TAC 0,1mg/kg/dia + SRL 1mg/dia

Legenda: TAC: tacrolimo; EVL: everolimo; SRL: sirolimo.

7.1.9 Quantificação e valoração de recursos

A quantificação dos recursos necessários para o tratamento imunossupressor com a combinação SRL e EVL foi realizada a partir de dados as recomendações do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de imunossupressão em transplante hepático, publicado na Portarias nº 4 de 22 de junho de 2017 (20).

Custo com medicamentos:

O custo médio do medicamento foi calculado de acordo com a dose diária recomendada na referida portaria para paciente adulto na IS de manutenção. Sendo assim foram consideradas as seguintes doses diárias: TAC 7 mg/dia, SRL 1 mg; e EVL 2 mg.

Nos esquemas de imunossupressão de manutenção não foram incluídos os custos com ciclosporina e prednisona porque o uso destes medicamentos é interrompido em até quatro meses após transplante ou são utilizados em episódios de rejeição aguda.

Os preços dos medicamentos foram obtidos em bancos de dados públicos do Ministério da Saúde, , a saber: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, e OPM do SUS (SIGTAP); Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do DATASUS., Banco de Preços em Saúde (BPS) (21).

Os custos dos medicamentos estão elencados na Tabela 3.

Tabela 3. Custos com imunossupressores.

Custos anuais	Código	Valor Início	Quantidade anual	TAC + EVL	TAC + SRL
TACROLIMO, DOSAGEM:5 MG	BR0268097	R\$ 22,10	365	R\$ 8.064,75	8.064,75
TACROLIMO, DOSAGEM:1 MG	BR0268098	R\$ 0,91	730	R\$ 661,67	661,67
EVEROLIMO, CONCENTRAÇÃO:1 MG	BR0369179	R\$ 24,46	730	R\$ 17.855,80	
SIROLIMO, DOSAGEM:2 MG	BR0285818	R\$ 53,94	365		
SIROLIMO, DOSAGEM:1 MG	BR0285817	R\$ 29,71	365		10.844,15
MICOFENOLATO, COMPOSIÇÃO:MOFETILA, CONCENTRAÇÃO:500 MG	BR0448579	R\$ 1,89	1460		
Valor total				R\$ 26.582,22	R\$ 19.570,57

Legenda: TAC: tacrolimo; EVL: everolimo; SRL: sirolimo.

Exames laboratoriais e de imagem:

A Portaria 4/2017 não especifica os exames de monitoramento realizados periodicamente pelos pacientes com transplante hepático. Assim, para a mensuração dos custos de exames laboratoriais

foram considerados os exames do protocolo de acompanhamento utilizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Os preços dos exames foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (38) e estão apresentados nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4. Mensuração de custos com exames.

Exames laboratoriais	Código SIGTAP	Valor Unitário	Quantidade anual	TAC + EVL	TAC + SRL
Hemoglobina	02.02.02.030-4	R\$ 1,53	4	6,12	6,12
Hemograma completo (Leucócitos< Neutrófilos e Linfócitos)	02.02.02.038-0	R\$ 4,11	4	16,44	16,44
Plaquetas	02.02.02.002-9	R\$ 2,73	4	10,92	10,92
Dosagem de glicose	02.02.01.047-3	R\$ 1,85	4	7,40	7,40
Colesterol total	02.02.01.029-5	R\$ 1,85	4	7,40	7,40
HDL	02.02.01.027-9	R\$ 1,85	4	7,40	7,40
Triglicerídeos	02.02.01.067-8	R\$ 1,85	4	7,40	7,40
Sódio	02.02.01.063-5	R\$ 1,85	4	7,40	7,40
Potássio	02.02.01.060-0	R\$ 1,85	4	7,40	7,40
AST	02.02.01.064-3	R\$ 2,01	4	8,04	8,04
ALT	02.02.01.065-1	R\$ 2,01	4	8,04	8,04
Fosfatase alcalina	02.02.01.042-2	R\$ 2,01	4	8,04	8,04
Nível sérico do fármaco	05.01.08.005-4/004-0	R\$ 52,33	4	418,64	418,64
Valor Total				R\$ 520,64	R\$ 520,64

Legenda: TAC: tacrolimo; EVL: everolimo; SRL: sirolimo; HDL: lipoproteínas de alta densidade; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.

A seguir (Tabela 5), são apresentados os custos com exames de imagem solicitados em pacientes submetidos a transplante hepático.

Tabela 5. Custos com exames de imagem.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Exames de imagem	Código	Valor Unitário	Quantidade		TAC + EVL	TAC + SRL
			anual			
Ultrassonografia de abdômen total	02.05.02.004-6	R\$ 37,95	4		R\$ 151,80	R\$ 151,80
Ressonância magnética de abdômen superior	02.07.03.001-4	R\$ 268,75	1		R\$ 268,75	R\$ 268,75
Tomografia computadorizada de abdômen superior	02.06.03.001-0	R\$ 138,63	2		R\$ 277,26	R\$ 277,26
Valor Total					R\$ 697,81	R\$ 697,81

Legenda: TAC: tacrolimo; EVL: everolimo; SRL: sirolimo.

Outros custos:

Os pacientes transplantados devem ter acompanhamento terapêutico. No Brasil, os pacientes são acompanhados mensalmente no primeiro ano pós-transplante hepático. No segundo ano pós-transplante, o acompanhamento ambulatorial passa a ser trimestral. Na presente avaliação considerou-se que os pacientes serão acompanhados trimestralmente. O custo anual do acompanhamento de pacientes (código 05.06.01.011-2) é de R\$ 540,00 para todos os esquemas de imunossupressão avaliados.

7.1.10 Resultados

A Tabela 6 apresenta o custo esperado por paciente dos esquemas de imunossupressão baseados em EVL e SRL.

Tabela 6. Custo total dos esquemas de imunossupressão.

Custo	TAC + EVL	TAC + SRL
Medicamentos	R\$ 26.582,22	R\$ 19.570,57
Exames Laboratoriais	R\$ 520,64	R\$ 520,64
Exames de imagem	R\$ 697,81	R\$ 697,81
Acompanhamento	R\$ 540,00	R\$ 540,00
Custo ano 1	R\$ 28.340,67	R\$ 21.329,02
Custo ano 2	R\$ 26.923,64	R\$ 20.262,57
Custo total	R\$ 55.264,31	R\$ 41.591,59

Legenda: TAC: tacrolimo; EVL: everolimo, SRL: sirolimo

A imunossupressão de manutenção com o uso do SRL associado a doses reduzidas de TAC tem custo anual de R\$ 21.329,02. Além disto, o esquema TAC + SRL, em dois anos, proporciona economia de R\$ 13.672,72, em comparação ao esquema de imunossupressão baseado em EVL, conforme demonstrado na **Erro! Fonte de referência não encontrada. 7.**

Tabela 7. Custo incremental por esquema de imunossupressão.

Esquemas	Custo	Custo incremental
TAC + EVL	R\$ 55.264,31	
TAC + SRL	R\$ 41.591,59	- R\$ 13.672,72

Legenda: SRL: sirolímo; TAC: tacrolímo; EVL: everolímo

7.1.11 Análise de sensibilidade

Para avaliar a robustez dos resultados foi realizada análise de sensibilidade multivariada em dois parâmetros (preço do SRL e do EVL). Para explorar a incerteza acerca da variabilidade do preço dos imunossupressores utilizou-se onze cenários, os quais estão apresentados na

Tabela 8. 8. Nos cenários 1 a 10 é explorada a possibilidade de aumento e redução de preços do SRL e EVL, mantidos os demais valores constantes. No cenário 11 é suposto que os imunossupressores SRL e EVL serão adquiridos pelo preço máximo de venda ao governo.

Tabela 8. Resultados da análise de sensibilidade, usando-se como parâmetro a variação no preço do imunossupressor.

Cenário	Preço do imunossupressor	Custo total:		
		Custo total: TAC + EVL	TAC + SRL	Custo Incremental
1	Aumento de 10% do SRL	R\$ 55.264,31	R\$ 43.706,20	- R\$ 11.558,11
2	Aumento de 20% do SRL	R\$ 55.264,31	R\$ 45.820,81	- R\$ 9.443,50
3	Aumento de 30% do SRL	R\$ 55.264,31	R\$ 47.935,42	- R\$ 7.328,89
4	Redução de 5% do SRL	R\$ 55.264,31	R\$ 40.534,28	- R\$ 14.730,02
5	Redução de 10% do SRL	R\$ 55.264,31	R\$ 39.476,98	- R\$ 15.787,33
6	Aumento de 10% do EVL	R\$ 58.749,60	R\$ 41.591,59	- R\$ 17.158,01
7	Aumento de 20% do EVL	R\$ 62.231,48	R\$ 41.591,59	- R\$ 20.639,90

8	Aumento de 30% do EVL	R\$ 65.713,37	R\$ 41.591,59	- R\$ 24.121,78
9	Redução de 5% do EVL	R\$ 53.526,78	R\$ 41.591,59	- R\$ 11.935,19
10	Redução de 10% do EVL	R\$ 51.785,84	R\$ 41.591,59	- R\$ 10.194,25
11	PMVG	R\$ 70.171,77	R\$ 44.993,26	- R\$ 25.178,51

Legenda: SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; EVL: everolimo. PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

O esquema de imunossupressão TAC + SRL tem menor custo em todos os cenários. Assumindo que o preço máximo de venda ao governo (PMVG - PF) seja praticado simultaneamente nas compras do EVL (R\$34,93) e SRL (R\$34,48) o esquema TAC + SRL proporciona economia de R\$ 25.178,51.

O

Quadro 9. 9 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 9. Resumo das características do estudo de avaliação econômica.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO
1. Tipo de estudo	Custo-minimização
2. Tecnologia/intervenção	Sirolimo
3. Comparador	Esquema Padrão: TAC + EVL
4. População-alvo	Pacientes adultos submetidos à transplante hepático durante a
5. Desfechos avaliados	Sobrevida global, taxa de mortalidade, taxa de recorrência, vida livre de recorrência, sobrevida do enxerto, taxa de eventos
6. Horizonte temporal	2 anos
7. Taxa de desconto	5%
8. Perspectiva	SUS
9. Modelo	Custo-minimização
10. Tipo de custos	Diretos: medicamentos, exames e acompanhamento
11. Origem dos dados econômicos	Custos diretos obtidos do SIGTAP/SUS e Banco de Preços em
12. Origem dos dados de efetividade	Literatura médica
13. Razão de custo-efetividade incremental	(-) R\$ 13.672,72
14. Análise de sensibilidade	Multivariada. Número de cenários: 11
15. Resultado das análises de sensibilidade	O custo da nova tecnologia é menor do que o tratamento
	nível no SUS.

7.2 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A presente análise de impacto orçamentário (AIO) tem como objetivo avaliar o impacto financeiro da ampliação de uso do SRL no SUS para imunossupressão de pacientes adultos com transplante hepático.

7.2.1 Perspectiva da análise

Neste estudo de análise de impacto orçamentário da ampliação de uso do sirolimo, os custos foram mensurados sob a perspectiva do SUS.

7.2.2 Horizonte temporal da análise

O horizonte temporal da análise de impacto orçamentário é de 5 anos.

7.2.3 População elegível

A população elegível ao tratamento com SRL foi calculada utilizando dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) mantido pelo DATASUS. Os dados utilizados foram extraídos via *web scrapping* da página do DATASUS, tratados e analisados através de um script na linguagem R. Considerando que os indivíduos podem ter mais de uma autorização de internação hospitalar (AIH) foi executado o *linkage* das variáveis município de residência, data de nascimento e sexo. Deste modo, estimou-se que, em São Paulo, no período entre junho e dezembro de 2023, 3.493 pacientes realizaram acompanhamento de transplante hepático (código 0506020045) e que 1,92% (n: 67) deles estavam na faixa etária entre 16 e 18 anos. Considerando que o número médio de transplantes hepáticos realizados no Brasil é de 2.160 e que São Paulo faz 30% dos transplantes, estimou-se que o número de pacientes elegíveis ao tratamento com sirolimo é de 382 pacientes. A projeção da taxa de crescimento da população é calculada pelo Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia (IBGE). A Tabela 9.9 apresenta o número de pacientes estimado no horizonte temporal de cinco anos.

Tabela 9. Número estimado de pacientes.

Ano	2024	2025	2026	2027	2028	2029
N. Estimado de Pacientes	382	384	387	389	391	393

Taxa de crescimento da população	-	0,62	0,59	0,56	0,53	0,50
----------------------------------	---	------	------	------	------	------

7.2.4 Descrição do cenário de referência

No cenário de referência os pacientes com transplante hepático recebem o esquema de imunossupressão composto por tacrolimo e everolimo. O custo anual do cenário de referência é de R\$28.340,67. A Tabela 10 apresenta o cenário de referência para o ano 1.

Tabela 10. Cenário de referência - ano 1.

Ano 1	
Número estimado de pacientes	382
Custo cenário 1 por indivíduo/ano – R\$	R\$ 28.340,67
Impacto Orçamentário Bruto Cenário 1	R\$ 11.132.676,93

No cenário de referência estima-se que o atendimento de 382 pacientes tem impacto orçamentário de R\$ 11.132.676,93.

7.2.5 Descrição dos cenários alternativos

Os cenários alternativos foram construídos considerando diferentes padrões de incorporação nos cinco anos subsequentes à adoção do sirolimo na imunossupressão de pacientes com transplante hepático. A Tabela 11.11 apresenta a composição de três cenários alternativos utilizados.

Tabela 11. Cenários de Padrões de uso das tecnologias avaliadas nos cenários alternativos.

Ano	Cenário Alternativo 1	Cenário alternativo 2	Cenário alternativo 3
1	79%	56%	40%
2	89%	63%	45%
3	99%	70%	50%
4	99%	70%	50%
5	99%	70%	50%

7.2.6 Custos

Foram computados os custos médicos diretos com medicamentos e exames. Os preços dos medicamentos e exames foram extraídos em bancos de dados mantidos pelo Ministério da Saúde: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), e Banco de Preços em Saúde (BPS), sendo utilizado o valor do último preço de compra pública registrado no BPS ou o preço médio pago nas compras realizadas pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde. Os itens de custos estão descritos na Tabela 12. 12.

Tabela 12. Custos do tratamento de imunossupressão de transplante hepático, em R\$.

Custo anual	TAC + SRL	TAC + EVL
Medicamentos	R\$ 19.570,57	R\$ 26.582,22
Exames de imagem	R\$ 697,81	R\$ 697,81
Consultas de acompanhamento	R\$ 540,00	R\$ 540,00
Exames laboratoriais	R\$ 520,64	R\$ 520,64
Total	R\$ 21.329,02	R\$ 28.340,67
Custo mensal	R\$ 1.777,42	R\$ 2.361,72

Legenda: SRL: sirolímo; TAC: tacrolímo; EVL: everolímo.

O custo mensal do esquema de imunossupressão baseado em SRL é R\$ 1.777,42, enquanto o TAC + EVL é R\$ 584,30 mais dispendioso.

A Tabela 13 apresenta o custo esperado por paciente em cada cenário simulado. De modo geral, ocorre redução do custo esperado por paciente se intensifica com longo do tempo.

Tabela 13. Custo do tratamento por cenário - PACIENTE, r\$.

Custo do tratamento/paciente	Ano 1 – R\$	Ano 2 – R\$	Ano 3 – R\$	Ano 4 – R\$	Ano 5
Cenário de Referência	28.340,67	28.340,67	28.340,67	28.340,67	28.340,67
Cenário 1	22.787,44	22.093,29	21.399,14	21.399,14	21.399,14
Cenário 2	24.414,15	21.399,14	23.432,52	23.432,52	23.432,52
Cenário 3	25.536,01	25.185,43	24.834,85	24.834,85	24.834,85

7.2.7 Impacto orçamentário estimado

7.2.7.1 Apresentação do impacto orçamentário por cenário

A Tabela 14. 4 apresenta o impacto orçamentário para os cinco primeiros anos após a ampliação de uso do SRL no SUS. No cenário de referência, o tratamento de 382 pacientes custa de R\$

54,8 milhões, considerando o custo anual médio por paciente de R\$ 28.340,67. O cenário 1, que estima que o *market share* do protocolo SRL atinge 99%, proporciona economia de R\$ 12,6 milhões ao longo de cinco anos, em relação ao cenário de referência.

Tabela 14. Impacto orçamentário da ampliação de uso do sirolimo por ano e cenário (R\$).

Impacto Orçamentário Bruto	Cenário Referência – R\$	Cenário 1 – R\$	Cenário 2 – R\$	Cenário 3 – R\$
Ano 1	10.826.135,94	8.704.803,30	9.326.203,77	9.754.755,82
Ano 2	10.893.257,98	8.491.962,47	9.195.372,27	9.680.482,47
Ano 3	10.957.528,20	8.273.680,25	9.059.857,94	9.602.049,44
Ano 4	11.077.290,48	8.364.108,93	9.158.879,28	9.706.996,77
Ano 5	11.132.676,93	8.405.929,48	9.204.673,68	9.755.531,75
IO Bruto	54.886.889,54	42.240.484,43	45.944.986,94	48.499.816,26
IO incremental		- 12.646.405,11	- 8.941.902,60	- 6.387.073,29
IO incremental anual		- 2.529.281,02	- 1.788.380,52	- 1.277.414,66

Legenda: IO: impacto orçamentário.

7.2.7.2 Apresentação do impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência

A Tabela 15 apresenta o impacto orçamentário incremental esperado em cada cenário em relação ao cenário de referência, nos cinco primeiros anos de ampliação de uso do SRL.

Tabela 15. Impacto orçamentário incremental por ano no cenário 1, R\$.

Ano	Cenário 1 versus Cenário de referência	Cenário 2 versus Cenário de referência	Cenário 3 versus Cenário de referência
1	-R\$ 2.121.332,64	-R\$ 1.499.932,17	-R\$ 1.071.380,12
2	-R\$ 2.401.295,51	-R\$ 1.697.885,72	-R\$ 1.212.775,51
3	-R\$ 2.683.847,95	-R\$ 1.897.670,27	-R\$ 1.355.478,76
4	-R\$ 2.713.181,55	-R\$ 1.918.411,20	-R\$ 1.370.293,71
5	-R\$ 2.726.747,46	-R\$ 1.928.003,25	-R\$ 1.377.145,18
Total	-R\$ 12.646.405,11	-R\$ 8.941.902,60	-R\$ 6.387.073,29

No cenário 1, em cinco anos, a ampliação de uso do SRL pode gerar economia de recursos de até R\$ 12,6 milhões, ou seja, 23% menos do que o valor gasto no cenário de referência.

7.2.8 Análise de sensibilidade

Para testar a robustez do modelo de impacto orçamentário foi realizada análise de sensibilidade multivariada. No cenário 1 considerou-se que a ocorrência simultânea de aumento de preço do EVL e SRL para os valores de preço de venda máxima para o governo (PMVG), R\$ 34,48 e R\$ 34,93, respectivamente. No cenário 2 ocorre aumento de preço apenas do SRL de R\$ 29,71 para R\$ 34,93 (PMVG). A Tabela 16. 16 apresenta o impacto orçamentário incremental em cada cenário utilizado na análise de sensibilidade.

Tabela 16. Resultado da análise de sensibilidade multivariada.

Cenário	Cenário de <i>market</i>	Cenário de <i>market</i>	Cenário de <i>market</i>
	<i>share 1</i>	<i>share 2</i>	<i>share 3</i>
Cenário 1: EVL R\$34,48 e SRL R\$34,93	-R\$ 22.402.548,17	-R\$ 15.840.185,58	-R\$ 11.314.418,27
Cenário 2: EVL R\$24,46 e SRL R\$34,93	-R\$ 9.203.809,18	-R\$ 6.507.743,87	-R\$ 4.648.388,48

Legenda: SRL: sirolimo; EVL: everolimo.

No cenário 1, caso sejam simultaneamente majorados os preços do EVL e do SRL, poderá ocorrer impacto orçamentário incremental negativo entre R\$ 11,3 e R\$ 22,4 milhões, consoante à taxa de utilização do esquema de imunossupressão TAC + SRL.

A análise de sensibilidade mostra que os resultados da análise de impacto orçamentário são robustos e que a ampliação do uso do SRL para imunossupressão de manutenção de pacientes com transplante hepático pode resultar em economia de recursos entre R\$ 4,6 e R\$ 22,4 milhões.

8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O Nats realizou busca sobre a recomendação de utilização de sirolimo para o tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático durante a infância em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (40), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (41), *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC) (42), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (43).

Não foram localizadas informações sobre a tecnologia na indicação proposta nas agências de ATS pesquisadas.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático durante a infância. A busca não foi restrita a imunossupressão a transplante hepático, a fim de potencial localização de agentes imunossupressores no âmbito dos transplantes de órgão sólido. A busca foi realizada em maio de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

ClinicalTrials: Transplantation | Other terms: Immunosuppression | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Adult (18 - 64) | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020 (55);

Cortellis: Current Development Status (Indication (Transplant rejection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) (56).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na ANVISA, European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (57-59).

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos (Portaria Conjunta nº 5, de 22 de junho de 2017), a saber: azatioprina, basiliximabe, ciclosporina, everolimo, imunoglobulina antitimócito, metilprednisolona, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, prednisona, prednisolona e tacrolimo. Também foram excluídas tecnologias em avaliação pela Conitec (Tacrolimo de liberação prolongada - tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático).

No processo da seleção não foram localizadas tecnologias que fossem específicas para população de pacientes adultos que tenham realizado transplante hepático durante a infância. Ressalta-se que a seleção considerou estritamente a tecnologias com atividade imunossupressora (e não imunomoduladora) e para utilização na terapia imunossupressora de manutenção.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático.

Como informações adicionais, cabe mencionar duas tecnologias:

Micofenolato de mofetila suspensão pronta para uso oral (*Azurity Pharmaceuticals*): aprovado na FDA em setembro de 2024 para a profilaxia da rejeição de órgãos em transplantes alogênicos de rim, coração ou fígado. Entretanto, medicamento como o CellCept (nome comercial do micofenolato de mofetila da Roche) têm autorização na EMA e FDA em várias formas farmacêuticas, incluindo a suspensão oral desde 1998. Na Anvisa não foram identificados registros da apresentação suspensão oral (56-59). Oferece vantagem para uso em pediatria ou em pacientes com dificuldades para engolir comprimidos.

Sizavaleucel: produto líder da série MDR-10X, uma imunoterapia celular alogênica que comprehende células-tronco hematopoiéticas e progenitoras (HSPC) CD34+ de órgãos vivos compatíveis com HLA e células T CD3+, que atua induzindo quimerismo misto e tolerância imunológica persistente específica do doador, projetada para a prevenção potencial de rejeição de transplante renal. Em março de 2018, um estudo de fase 3 foi iniciado sendo finalizado em abril de 2024. Os resultados foram apresentados, com cerca de 84% dos pacientes com doença renal crônica livres de imunossupressores durante o período de dois anos do estudo primário. Não houve diferença significativa na taxa de filtração glomerular (TFGe) entre os grupos (56). Trata-se de uma terapia celular, que pode representar uma inovação importante no tratamento da rejeição em transplantes, podendo evoluir para descoberta e desenvolvimento desse tipo de terapia para outros transplantes, como o hepático.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de novos agentes imunossupressores e mudanças dos esquemas de imunossupressão são os principais motivos para o aumento do número de transplantes bem-sucedidos. A terapia de imunossupressão diminui os episódios de rejeição nos pacientes transplantados de fígado, bem como aumenta as chances de os pacientes apresentarem infecções e efeitos adversos específicos devido ao uso contínuo desses agentes, por isso, o acompanhamento terapêutico constante dos pacientes é de extrema importância. Os inibidores alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR ou mTORis) são uma nova opção para imunossupressão, podendo não apenas prevenir a rejeição, mas também regredir o crescimento de células tumorais. Atualmente, o sirolimo e o everolimo são considerados os agentes inibidores da mTORi mais utilizados.

Atualmente no Brasil o sirolimo está disponível pelo SUS para uso em transplante hepático pediátrico, porém não está disponível para adultos submetidos a transplante de fígado. Entretanto, parte considerável de pacientes transplantados quando criança à fase adulta em uso de sirolimo, sendo

necessário fazer a conversão para everolimo. Entretanto, nessa faixa etária a baixa adesão ao uso de imunossupressores é uma condição frequente em adolescentes e adultos jovens, e está associada a taxas mais altas de rejeição, perda de enxerto e morte. Nesse contexto, naqueles pacientes chegam a fase adulta com bom funcionamento do enxerto hepático, a manutenção do uso de sirolimo é um fator importante para evitar ajuste de dose ou mesmo o desenvolvimento de novos efeitos adversos, pode contribuir de forma significativa para evitar baixa adesão e desfecho desfavorável pós-transplante nessa fase de transição.

A análise econômica mostra que o uso de sirolimo sendo continuado nos adultos transplantados de fígado na infância, traz economia de recursos, considerando-se que na análise de custo-minimização o esquema TAC + SRL, em dois anos, proporciona economia de R\$ 13.672,72, em comparação ao esquema de imunossupressão baseado em TAC + EVL. Tal constatação pode ser confirmada na análise de sensibilidade, onde o esquema de imunossupressão TAC + SRL tem menor custo em todos os cenários. Na análise de impacto orçamentário, em cinco anos, a ampliação de uso do SRL pode gerar economia de recursos de até R\$ 12,6 milhões, ou seja, 23% menos do que o valor gasto no cenário de referência (EVL + tacrolimo). A análise de sensibilidade para o impacto orçamentário, mostra a robustez do resultado, pois, em todos os cenários de ampliação do uso do SRL para imunossupressão de manutenção de pacientes com transplante hepático, resultam em economia de recursos variando entre R\$ 4,6 e R\$ 22,4 milhões.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 41/2025 foi aberta de 06/05/2025 a 15/05/2025 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para este tema. Assim, não houve a participação.

12. DISCUSSÃO PRELIMINAR

Durante a deliberação, a representante dos Nats do Comitê questionou a escolha de custo-minimização e não de custo utilidade considerando que as evidências de equivalência terapêutica foram classificadas como baixas e com intervalo de confiança muito amplo. O apresentador pelo Nats explicou que a escolha metodológica foi uma restrição dado o

conjunto de evidências encontrado e validado. O representante do CONASS trouxe à atenção que atualmente crianças que utilizam o sirolimo passam a utilizar everolimo ao atingir a fase adulta, mesmo que o sirolimo esteja sendo efetivo. A representante da CGPCDT comentou que os PCDTs para crianças e adultos foram atualizados separadamente, e que a presente avaliação deve suprir essa lacuna. Ressaltou-se que as evidências apresentadas parecem o suficiente para a recomendação favorável.

Relatório preliminar

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Aos 05 dias do mês de junho de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 141ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade recomendação favorável para o uso do sirolimo no tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos à transplante hepático durante a infância. Para esta decisão foi considerado principalmente a lacuna no tratamento de pacientes que pediátricos que passam para a fase adulta, sem cobertura da tecnologia proposta.

14. REFERÊNCIAS

1. GBD 2019 DEMOGRAPHICS Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396, n. 10258, p. 1160-1203, Oct 17 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30977-6.
2. Nacif LS, Zanini LYK, Fernandes MR, Pinheiro RS, Rocha-Santos V, De Martino RB, Waisberg DR, Macedo RA, Ducatti L, Haddad L, Galvão FHF, Andraus W, Carneiro-D'Albuquerque L. Prognostic Factors Evaluation for Liver Transplant Mismatching: A New Way of Selecting and Allocating Organs. *Transplant Proc.* 2022 Jun;54(5):1295-1299. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.03.026. Epub 2022 Jun 26. PMID: 35768298.
3. Gonçalves PL, Gonçalves CS, Pereira FEL. Mortality from liver cirrhosis in Espírito Santo State, Brazil. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2014Jun;30(6):1335-40. Available from: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00098213>.
4. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):123-133. doi: 10.1002/hep.29466. Epub 2017 Dec 1. PMID: 28802062; PMCID: PMC5767767.
5. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, Golabi P, Mishra A, Rafiq N, Henry L. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*. 2020 Mar;69(3):564-568. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318813. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31366455.
6. Paim, J., Travassos, C., Almeida, C., Bahia, L., & MacInko, J. (2011). The Brazilian health system: History, advances, and challenges. *The Lancet*, 377(9779), 1778-1797. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60054-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60054-8).
7. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. Disponível em: <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2023/03/rbt2022-naoassociado.pdf>. Acesso em: 28 mai. 2024.
8. Demetris AJ, *et al.* Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant*. 2016 Oct;16(10):2816-2835. doi: 10.1111/ajt.13909. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27273869.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 5, de 22 de junho de 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos.: 37 p., 2017. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_imunossupressao-pos-transplante-hepatico.pdf.
10. Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D. From immunosuppression to tolerance. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S170-85. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.042. PMID: 25920086.
11. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataraman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet*. 1989 Oct 28;2(8670):1000-4. doi: 10.1016/s0140-

6736(89)91014-3. PMID: 2478846; PMCID: PMC2966318.

12. O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A; UK and Republic of Ireland Liver Transplant Study Group. Tacrolimus versus microemulsified cyclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 Oct 12;360(9340):1119-25. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11196-2. PMID: 12387959.
13. Geissler EK, Schlitt HJ. Immunosuppression for liver transplantation. *Gut* 2009; 58(3):452-463 [PMID: 19052024 DOI: 10.1136/gut.2008.163527]
14. Yan X, Huang S, Yang Y, Lu Z, Li F, Jiang L, Jiang Y, Liu J. Sirolimus or Everolimus Improves Survival After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver Transpl.* 2022 Jun;28(6):1063-1077. doi: 10.1002/lt.26387. Epub 2022 Jan 17. PMID: 34919773.
15. Rahimi RS, Trotter JF. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and treatment options for recurrence. *Ann Gastroenterol* 2015; 28(3):323-330 [PMID: 26130250 PMCID: PMC4480168].
16. Cescon M, *et al.* Prognostic factors for tumor recurrence after a 12-year, single-center experience of liver transplants in patients with hepatocellular carcinoma. *J Transplant* 2010; 2010 [PMID: 20862199 PMCID: PMC2938428 DOI: 10.1155/2010/904152].
16. Grigg SE, Sarri GL, Gow PJ, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 May;49(10):1260-1273. doi: 10.1111/apt.15253. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30989721.
17. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol* 2015; 7(10): 1355-1368 [PMID: 26052381 PMCID: PMC4450199 DOI: 10.4254/wjh.v7.i10.1355]
18. Pfizer Brasil Ltda. Rapamune® - Bula do medicamento. 2023.
19. Massoud O, Wiesner RH. The use of Sirolimus should be restricted in liver transplantation. *Journal of Hepatology.* 2012 Jan;56(1):288-90.
20. Agenzia Italiana del Farmaco. FARMACI CON USO CONSOLIDATO NEL TRATTAMENTO CORRELATO AI TRAPIANTI PER INDICAZIONI ANCHE DIFFERENTI DA QUELLE PREVISTE DAL PROVVEDIMENTO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO [Internet]. Italia: Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA); 2023 [cited 2024 Jan 26] p. 30. (Allegato 5). Report No.: setembre/2023. Available from: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2007601/Lista_farmaci_Trapiantologia_05.09.2023.pdf.
21. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-360.
22. Bleumink GS, knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW. Quantifying

the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure
The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25(18):1614-9.

23. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
24. Tsai KF, Li Lc, Hsu CN, Lin CC, Lin YH, Cheng YF, Wang CC, Chen CL. Effects of Conversion From Calcineurin Inhibitors to Sirolimus or Everolimus on Renal Function and Possible Mechanisms in Liver Transplant Recipients. *J Clin Pharmacol.* 2019 Mar;59(3):326-334. doi: 10.1002/jcph.1334. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30387865.
25. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008. PMID: 28935701; PMCID: PMC5833365.
26. Schunemann HJ, Brennan S, Akl EA, Hultcrantz M, Alonso Coello P, Xia J, et al. The development methods of official GRADE articles and requirements for claiming the use of GRADE - a statement by the GRADE Guidance Group. *J Clin Epidemiol.* 2023 May 19;159:79-84. doi: 10.1016/j.jclinepi.2023.05.010.
27. Nascimento SM de L, Fabris MEM, Barros JM, Ribeiro LM, Frizanco AB, Santiago ALP, et al. Transplante de Fígado no Brasil entre 2010 e 2021: Sobrevida de 30 Dias. *Brazilian Journal of Transplantation* [Internet]. 2023 Dec 6 [cited 2024 Jan 29];26. Available from: <https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/view/541>.
28. Portela MP, Neri EDR, Fonteles MMF, Garcia JHP, Fernandes MEP. O custo do transplante hepático em um hospital universitário do Brasil. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56:322-6.
29. Coelho JCU, Wiederkehr JC, Lacerda MA, Campos ACL, Zeni Neto C, Matias JEF, et al. Custo do transplante hepático no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 1997 Mar [cited 2024 Feb 29];43(1). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301997000100012&lng=pt&nrm=iso&tlang=pt
30. Souza AB de, Rodriguez S, Motta FL da, Brandão AB de M, Marroni CA. THE COST OF ADULT LIVER TRANSPLANTATION IN A REFERRAL CENTER IN SOUTHERN BRAZIL. *Arq Gastroenterol.* 2019 Aug 26;56:165-71.
31. Kaplan A, Aby ES, Rosenblatt R. Liver transplant at all costs. *Liver Transplantation.* 2023 Jun;29(6):568.
32. Dumortier J, Boillot O. Conversion from twice-daily everolimus to once-daily sirolimus in long-term stable liver transplant recipients. *Transplant Immunology.* 2024 Apr 1;83:102014.
33. Yanik EL, Chinnakotla S, Gustafson SK, Snyder JJ, Israni AK, Segev DL, et al. Effects of maintenance immunosuppression with sirolimus after liver transplant for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2016 May;22(5):627-34.

34. Aloun A, Abu-zeid E el din, Garzali IU. Does mtori base immunosuppression offer survival advantage after liver transplantation for hepatocellular carcinoma? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Forum*. 2023 May 18;4(2):82-8.
35. Lee KW, Kim SH, Yoon KC, Lee JM, Cho JH, Hong SK, et al. Sirolimus Prolongs Survival after Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Beyond Milan Criteria: A Prospective, Randomised, Open-Label, Multicentre Phase 2 Trial. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Oct;9(10):3264.
36. Mulder MB, Busschbach JV, Van Hoek B, Van Den Berg AP, Polak WG, Alwayn IPJ, et al. Health-related Quality of Life and Fatigue in Liver Transplant Recipients Receiving Tacrolimus Versus Sirolimus-based Immunosuppression: Results from a Randomized Trial. *Transplantation*. 2023 Dec;107(12):2545-53.
37. Zhang MX, Wang Q, Wang XQ. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation versus Immunosuppressive Therapy in Patients with Adult Acquired Severe Aplastic Anemia: A Cost-Effectiveness Analysis. *Int J Gen Med*. 2021;14:3529-37.
38. Brasil. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. [cited 2021 Oct 28]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
39. Brasil. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2021. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
40. NICE - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em 15 de junho de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>.
41. SMC - Scottish Medicines Consortium [Internet]. Acessado em 15 de junho de 2024. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
42. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em 15 de junho de 2024. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>.
43. PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [Internet]. Acessado em 15 de junho de 2024. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/participants/pbac> <https://www.cadth.ca/>.
44. Grigg SE, Sarri GL, Gow PJ, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma *Journal: Aliment. Pharmacol. Ther.* 49(10):1260-1273, 2019.
45. Turan I, Yapali S, Karasu Z, Sozbilen M, Akarca US, Ersöz G, Ozutemiz O, Gunsar F. Conversion from sirolimus to everolimus in the maintenance treatment of liver transplant recipients: Preliminary results of a 1-year study *Hepatology*. 62:826A, 2015.
46. Zhang ZH, Li LX, Li P, Lv SC, Pan B, He Q. Sirolimus in Liver Transplant Recipients with Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-Analysis. *Journal of investigative surgery: the official journal of the Academy of Surgical Research*. 32(7):632-641, 2019.

47. Bhat M, Charlton M. Preserving flow in liver transplant recipients: mTOR inhibitors everolimus and sirolimus are not peas from a pod. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 13(7):1633-5, 2013.
48. Alamurova R, Rajwal S, Davison S, North-Lewis P, McClean P. A single center experience in using sirolimus in pediatric liver transplant. *Pediatr. Transplant.* 23, issue 0, pp. - published 2019-01-01.
49. Weiler N, Bilge N, Troetschler S, Vermehren J, Schnitzbauer AA, Herrmann E, Sarrazin C, Zeuzem S, Welker M. Conversion From Sirolimus to Everolimus in Long-Term Liver Graft Recipients. *J. Clin. Pharmacol.* 57(7):837-845, 2017.
50. Jacob S, Nair AB. A review on therapeutic drug monitoring of the mTOR class of immunosuppressants: everolimus and sirolimus. *Drugs Ther. Perspect.* 33(6): 290-301, 2017.
51. Yanik EL, Chinnakotla S, Gustafson SK, Snyder JJ, Israni AK, Segev DL, Engels EA. Effects of maintenance immunosuppression with sirolimus after liver transplant for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant.* 22(5):627-634, 2016.
52. Kim Y, Lee KW, Hong SK, Yoon KC, Kim HS, Kim H, Jo YH, Yi NJ, Cho Y, Hahn HJ, Suh KS. Incidence and severity adverse events associated with m-TOR inhibitor in Korean major Center Transplantation. *100(5):S138*, 2016.
53. Lin CC, Wang CC, Wang SH, Liu YW, Yong CC, Lin TL, Lee WF, Lin YH, Chen CL. The experience of switching to sirolimus-based immune suppression in adults after living donor liver transplantation. *Liver Transplant.* 18:S248, 2012.
54. Watson CJE, Bradley JA. Sirolimus and everolimus: inhibitors of mammalian target of rapamycin in liver transplantation. *Transpl. Rev.* 20(2):104-114, 2006.
55. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
56. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
57. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
58. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
59. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

ANEXO

Quadro 1. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante e os incluídos pelo Nats a partir da nova busca e seleção.

Estudos selecionados pelo demandante	Estudos incluídos pelo Nats	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Yan et al., 2022 (14)	X	
Tsai et al., 2019 (24)	X	
Estudos não incluídos pelo Nats		
Grigg et al., 2019 (44)		X - Não atende a PICO (população)
Turan et al., 2015 (45)		X - Não atende a PICO (população)
Zhang et al., 2023 (46)		X - Não atende a PICO (população)
Bhat and Chalton, 2013 (47)		X - Não atende a PICO (população)
Alamurova et al., 2019 (48)		X - Não atende a PICO (desenho do estudo)
Weiler et al., 2017 (49)		X - Não atende a PICO (população)
Jacob and Nair, 2017 (50)		X - Não atende a PICO (desenho do estudo)
Yanik et al., 2016 (51)		X - Não atende a PICO (população)
Kim et al., 2016 (52)		X - Não atende a PICO (desenho do estudo)
Lim et al., 2012 (53)		X - Não atende a PICO (população)
Watson and Bradley, 2006 (54)		X - Não atende a PICO (desenho do estudo)

Fonte: Elaborada pelos revisores.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**