



Brasília, DF | Junho de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Tacrolimo de liberação prolongada para o tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático

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

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@saude.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 – NATSHCFMRP-USP

Altacílio Aparecido Nunes

Andrea Queiróz Ungari

Antonio Pazin Filho

Leonardo Régis Leira Pereira

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Karine Medeiros Amaral - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Nayara Castelano Brito - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

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

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

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

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.

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

Figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	21
Figura 2. Gráfico de floresta da comparação de TAC de liberação imediata <i>versus</i> liberação prolongada para o desfecho taxa de rejeição.	31
Figura 3. Análise de sensibilidade dos estudos observacionais para o desfecho taxa de rejeição.	73
Figura 4. Análise do risco de viés segundo o Rob 2.0.	77

Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia	16
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta, segundo compras públicas	18
Quadro 3. Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e tipo de desenho do estudo)	19
Quadro 4. Estratégia de busca por evidências científicas nas bases de dados	20
Quadro 5. Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE.....	35
Quadro 6. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	39
Quadro 7. Estudos econômicos sobre tacrolimo de liberação prolongada em pacientes com transplante hepático.	40
Quadro 8. Estudos econômicos sobre tacrolimo de liberação prolongada em pacientes com transplante hepático.	42
Quadro 9. Desfechos avaliados.	44
Quadro 10. Esquemas de imunossupressão avaliados.	45
Quadro 11. Resumo das características do estudo de avaliação econômica.	51
Quadro 12. Cenário de referência - ano 1.....	54
Quadro 13. Análise do risco de viés segundo o ROBINS-I.	79
Quadro 14. Parâmetros utilizados na mineração de dados.	81

Tabelas

Tabela 1. Características e resultados dos estudos incluídos.	22
Tabela 2. Resultados combinados pelo modelo de efeitos aleatórios e teste de heterogeneidade dos estudos de coorte.....	31
Tabela 3. Preços dos imunossupressores.....	46
Tabela 4. Custo anual com imunossupressores em transplante hepático.	47
Tabela 5. Mensuração de custos com exames laboratoriais.	47
Tabela 6. Mensuração de custos com exames de imagem.....	48
Tabela 7. Custo anual de esquemas de imunossupressão baseados em tacrolimo.	49
Tabela 8. Resultados da análise de sensibilidade.	50
Tabela 9. Número estimado de pacientes.	53
Tabela 10. Combinações medicamentosas na imunossupressão de transplante hepático – São Paulo - 2023.	53
Tabela 11. Cenários de padrões de uso das tecnologias avaliadas nos cenários alternativos. ..	55
Tabela 12. Taxa de incorporação das tecnologias avaliadas.....	55
Tabela 13. Custo anual da profilaxia de rejeição de transplante hepático em esquemas baseados em TAC, em r\$.	56

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

Tabela 14. Custo do tratamento por cenário - PACIENTE, r\$.....	57
Tabela 15. Impacto orçamentário da ampliação de uso do TAC de liberação prolongada, por ano e cenário (r\$).	57
Tabela 16. Impacto orçamentário incremental por ano e cenário, r\$.....	58
Tabela 17. Resultado da análise de sensibilidade – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO incremental. ..	59
Tabela 18. Estatísticas descritivas.	82
Tabela 19. Número de pacientes com transplante de fígado que receberam imunossupressores no estado de São Paulo, por fármaco, 2023.	83

Relatório preliminar

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

SUMÁRIO

Marco Legal.....	3
Avaliação de Tecnologias em Saúde.....	4
1. APRESENTAÇÃO.....	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
4.2 Tratamento recomendado	13
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
5.1 Preço proposto para incorporação	18
6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	19
6.1 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	21
6.2 Evidência clínica.....	24
6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	29
6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	32
6.2.3 Avaliação da qualidade da evidência.....	33
6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)	34
6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	38
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	38
7.1 Avaliação econômica.....	38
7.2 Ficha técnica da tecnologia	38
7.3 Evidências de estudos econômicos.....	40
7.4 Evidências de efetividade.....	44
7.5 Resultados	49
7.6 Análise de sensibilidade	50
7.7 Análise de impacto orçamentário.....	52
8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	60
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	61
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	63
12. DISCUSSÃO DA APRECIÇÃO INICIAL DA CONITEC	65

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

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	66
14. REFERÊNCIAS.....	66
ANEXO	73

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação de tacrolimo (TAC) de liberação prolongada para o tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, do Ministério da Saúde (SECTICS/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 taxa de rejeição, eventos adversos, segurança e sobrevida do enxerto/paciente, custo-efetividade, adesão, comodidade posológica, qualidade de vida e impacto orçamentário, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tacrolimo de liberação prolongada.

Indicação: Imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático.

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 TAC é um imunossupressor que inibe a formação de linfócitos citotóxicos, que são principalmente responsáveis pela rejeição do enxerto, suprime a ativação das células T, a proliferação de células B dependentes de células T auxiliares, bem como a formação de linfocinas e a expressão do receptor de interleucina-2.

Pergunta: O uso de TAC na apresentação de “liberação prolongada” é eficaz/efetivo, seguro e custo-efetivo na imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático quando comparado ao TAC de liberação imediata?

Evidências clínicas: Foram incluídos 11 estudos comparando TAC de liberação prolongada *versus* liberação imediata. Nos estudos de Adam *et al.* (2015 e 2019), o TAC de liberação imediata foi associado a uma redução significativa na sobrevida do enxerto (Risco Relativo [RR] 1,81 e RR 1,49) e do paciente (RR 1,72 e RR 1,40), respectivamente. TAC de liberação prolongada apresentou melhores taxas de sobrevida, com 83% do enxerto e 85,0% do paciente em quatro anos, em comparação com 77,0% e 80,0% na liberação imediata. Kim *et al.* (2019) relataram sobrevida do paciente de 94,1% na liberação prolongada e 100,0% na imediata após 24 semanas. Trunečka *et al.* (2010) indicou sobrevida de 90,8% para pacientes e 85,6% para enxertos com a liberação imediata, em comparação a 89,2% e 85,3% com a liberação prolongada após 12 meses, respectivamente. Na metanálise realizada para o desfecho taxa de rejeição, não houve diferença entre os grupos avaliados (Razão de Prevalência [RP] 1,13; IC95%: 0,46 a 2,79; $p > 0,05$). Beckebaum *et al.* (2011) encontraram uma taxa de não adesão inicial de 66,4%, que reduziu para 30,9% após a conversão para TAC de liberação prolongada ($p < 0,0001$). Kim *et al.* (2019) relataram alta adesão semelhante entre os grupos de TAC de liberação prolongada (94,8%) e imediata (94,4%) ($p = 0,240$). Valente *et al.* (2013) também indicaram alta adesão, com 86,0% antes da conversão e 90,0% após. Os perfis de segurança foram semelhantes para ambas as tecnologias. A avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE para os desfechos sobrevida, segurança e taxa de rejeição foi considerada baixa, e para os desfechos adesão ao tratamento e níveis séricos de TAC, muito baixa.

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

Avaliação econômica: Foi realizada análise de custo-minimização comparando TAC de liberação prolongada *versus* imediata. Os resultados mostram que os esquemas de imunossupressão baseados em TAC de liberação prolongada são mais onerosos do que aqueles baseados em TAC de liberação imediata. O custo anual dos esquemas de imunossupressão baseados nas duas formulações de TAC variou entre R\$ 5.007,30 e R\$ 7.938,75. O custo incremental dos esquemas de imunossupressão baseados em TAC de liberação prolongada é de R\$ 2.120,65/ano ou R\$ 176,72/mês.

Análise de impacto orçamentário: No cenário de referência, o tratamento de 4.958 pacientes custa, em 5 anos, R\$169,9 milhões, considerando o custo anual médio por paciente de R\$6.759,51. O cenário 2, que estima que o market share a monoterapia de TAC de liberação imediata será igual à de liberação prolongada (40%), proporcionando um impacto orçamentário de R\$23,7 milhões ao longo de cinco anos, em relação ao cenário de referência.

Experiências internacionais: Não foi identificada recomendação sobre a utilização do TAC na indicação proposta na Inglaterra, verificado no *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e no Canadá, pela *Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada* (CDA-AMC). Na Escócia, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) aceita a tecnologia para uso para profilaxia de rejeição de transplante em receptores adultos de aloenxerto de rim ou fígado e tratamento de rejeição de aloenxerto resistente ao tratamento com outros medicamentos imunossupressores em pacientes adultos. Para a *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), agência australiana, o tratamento deve estar sob a supervisão e direção de uma unidade de transplante, e deve incluir iniciação, estabilização e revisão da terapia, conforme necessário.

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

Considerações finais: No Brasil, o TAC de liberação imediata é o imunossupressor utilizado no SUS para pacientes adultos submetidos a transplante hepático. Este relatório avaliou o uso da formulação de liberação prolongada para a mesma indicação, com base em 11 estudos que apontam eficácia e segurança semelhantes entre as formulações. A qualidade da evidência, segundo o GRADE, foi considerada baixa para o desfecho de taxa de rejeição. Embora alguns estudos indiquem maior adesão ao tratamento com TAC de liberação prolongada, especialmente devido à posologia simplificada, a análise econômica mostrou custo incremental anual de R\$ 2.120,65 por paciente. Na análise de impacto orçamentário, a ampliação do uso do TAC de liberação prolongada pode gerar um aumento de até R\$ 23,7 milhões em cinco anos, em comparação ao cenário de referência. A análise de sensibilidade confirmou esse acréscimo em todos os cenários simulados.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 44/2025 esteve aberta durante o período de 06/05/2025 a 15/05/2025 e recebeu uma inscrição. No relato o participante mencionou sua experiência após realizar transplante de fígado, em 2014. O medicamento utilizado para tratamento tem sido desde então o tacrolimo de liberação imediata. Relatou alguns eventos adversos como reações dermatológicas, câncer basocelular e psoríase nos membros inferiores. Nas considerações finais, destacou que fatores como farmacoeconomia, adesão, segurança e eficácia devem ser considerados para a decisão de incorporação do medicamento. Acredita que a administração do tacrolimo de ação prolongada facilitaria a adesão dos pacientes.

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

Discussão do Comitê da apreciação inicial: O Comitê de medicamentos discutiu que do ponto de vista clínico, embora ambas as formulações apresentem eficácia semelhante, a simplificação posológica da liberação prolongada pode melhorar a adesão, especialmente entre pacientes com maior risco de não cumprimento do regime terapêutico, como adolescentes. Houve sugestão de que a incorporação da formulação de liberação prolongada deveria ser direcionada apenas a pacientes com baixa adesão, em vez de substituir totalmente a formulação imediata, uma vez que a adesão é influenciada por múltiplos fatores e deve ser avaliada em termos de efetividade no mundo real, impacto econômico e população elegível. Dados atualizados indicaram que ambas as apresentações estão sendo comercializadas pelo mesmo preço. Esse ponto gerou questionamentos sobre a real vantagem econômica e a necessidade de confirmar, junto à indústria, a sustentabilidade desse preço.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 141ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 05 de junho de 2025, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do tacrolimo de liberação prolongada para o tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático. O Comitê considerou a necessidade de esclarecimentos adicionais sobre os preços, a capacidade de produção e a possibilidade de uso direcionado para pacientes com baixa adesão.

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

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 (5). 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 - pmp) 2,8% superior à de 2021 (9,7 pmp) (7). Dentre os cuidados oferecidos pelo 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

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

de reduzir a exposição contínua a inibidores de calcineurina (ICN) 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 relatório de recomendação 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 (8).

Os medicamentos imunossupressores inibem ou reduzem a resposta do sistema imunitário aos aloantígenos do enxerto. O tratamento imunossupressor tem por objetivo prevenir ou reverter a rejeição do enxerto, alterando o menos possível a imunidade não relacionada ao tratamento (8). É de fundamental importância buscar o equilíbrio entre máxima efetividade em evitar a rejeição com mínima supressão do sistema imune, permitindo, assim, o controle contra infecções e neoplasias e evitando também a toxicidade direta dos agentes imunossupressores (nefrotoxicidade, hipertensão arterial, diabetes melito - DM, dislipidemia e osteoporose) (9).

Anterior ao advento da ciclosporina (CsA), o primeiro imunossupressor ICN, a taxa de rejeição aguda de 5 a 7 dias pós-transplante de fígado era aproximadamente de 80,0% (10). Posteriormente, houve o desenvolvimento do TAC, que 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 em bolus de corticosteroide (13).

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

Dessa forma, os ICN foram 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) e como essa 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% e ocorre mais frequentemente nos dois primeiros anos (16).

Novos agentes imunossupressores de classes diferentes foram desenvolvidos depois dos ICN, como: inibidores de receptor da rapamicina (do inglês, *mammalian target of rapamycin*) - mTORs, agentes antimetabólicos e os imunoglobulinas anti-linfócitos T (17). Os inibidores alvo da rapamicina em mamíferos (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 ICNs, inicialmente a ciclosporina e agora o TAC, 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 os mTORis 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 (13,18).

Existem diversos protocolos de imunossupressão utilizados pelos centros transplantadores mundiais, e a maioria deles faz a associação de um ICN 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 100 mg/mL (frascos de 50 mL);

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

- 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;
- TAC: cápsulas de 1 mg e 5 mg;
- TAC: 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

Segundo a bula do medicamento, o TAC é um imunossupressor cujos efeitos parecem ser mediados através da ligação a uma proteína citosólica FKBP12 (*FK506-binding protein 12*), responsável pelo acúmulo intracelular do composto. O complexo FKBP12-TAC liga-se especifica e competitivamente à calcineurina inibindo-a, levando a uma inibição dependente de cálcio das vias de transdução de sinal das células T. Dessa forma, evita-se a transcrição de um conjunto distinto de genes que regulam a produção de linfocinas. Assim, o TAC inibe a formação de linfócitos citotóxicos, que são principalmente responsáveis pela rejeição do enxerto, suprime a ativação das células T, a proliferação de células B dependentes de células T auxiliares, bem como a formação de linfocinas (tais como interleucinas-2, -3 e interferon gama) e a expressão do receptor de interleucina-2 (19).

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

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento.
Princípio ativo	Tacrolimo de liberação prolongada.
Nome comercial	Prograf® XL.
Apresentação	Cápsula de liberação prolongada de 1 mg, em embalagem contendo 50 cápsulas.
Detentor do registro	Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.
Fabricante	Astellas Ireland Co. Ltd. Killorglin - Co. Kerry – Irlanda.
Indicação aprovada na Anvisa	Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos a transplantes alogênicos de fígado, rins e coração.
Indicação proposta	Tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático durante a infância.
Posologia e forma de administração	<p>A dose inicial de TAC de liberação prolongada não deve ser administrada antes de 12-18 horas depois do transplante. A dose oral inicial recomendada de TAC de liberação prolongada é de 0,10-0,15 mg/kg/dia uma vez ao dia pela manhã. A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade e para manter as concentrações mínimas mencionadas acima. Doses menores podem ser suficientes como terapia de manutenção. A terapia concomitante com corticosteroides é recomendada imediatamente após o transplante. Doses posteriores de TAC de liberação prolongada devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas em nível similar às aquelas anteriores à conversão.</p> <p><u>Ajuste de dose durante o período pós-transplante</u></p> <p>As doses de TAC de liberação prolongada, em geral, são reduzidas no período pós-transplante. É possível, em alguns casos, que a terapia imunossupressora concomitante seja interrompida, considerando-se somente a monoterapia com TAC de liberação prolongada. As alterações do estado do paciente após o transplante podem modificar a farmacocinética, o que poderá exigir ajustes adicionais da dose.</p> <p><u>Terapia de rejeição</u></p> <p>O aumento das doses de TAC de liberação prolongada, tratamento suplementar com corticosteroides e a introdução de séries de curta duração de anticorpos mono/poli clonais, têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Caso sejam observados sinais de toxicidade, pode haver necessidade da redução da dose de TAC de liberação prolongada.</p>

Fonte: bula do medicamento.

Contraindicações: É contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao TAC ou a qualquer componente da fórmula do medicamento e para pacientes com hipersensibilidade a outros macrolídeos (19).

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

Cuidados e Precauções: Durante o período inicial após o transplante, os seguintes parâmetros devem ser monitorados de forma rotineira: pressão arterial para investigar possível hipertensão; eletrocardiograma (ECG); estado neurológico e visual; níveis de glicemia em jejum para investigar possível hiperglicemia ou diabetes mellitus; níveis de eletrólitos no sangue (particularmente potássio sérico para investigar possível hiperpotassemia); testes de função hepática e renal; parâmetros hematológicos; valores de coagulação e proteínas plasmáticas.

Hipertrofia do Miocárdio: hipertrofia ventricular ou do septo, relatadas como cardiomiopatias, têm sido observadas em raras ocasiões em pacientes tratados com TAC de liberação imediata, mas também podem ocorrer em pacientes tratados com TAC de liberação prolongada. Outros fatores observados que aumentam o risco dessas situações clínicas incluíram doença cardíaca preexistente, uso de corticosteroides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infecções, sobrecarga de fluidos e edema. Consequentemente, os pacientes de alto risco, principalmente crianças que receberam imunossupressão substancial, devem ser monitorados com exames, como ecocardiograma ou ECG pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos três meses e, depois, aos 9-12 meses).

Hipertensão: efeito adverso comum da terapia com TAC de liberação prolongada e pode necessitar de tratamento anti-hipertensivo. TAC de liberação prolongada pode prolongar o intervalo QT/QTc e pode causar *Torsades de pointes*. Deve-se evitar o seu uso em pacientes com síndrome do QT longo congênito. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias, aqueles que fazem uso de determinados medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levam ao prolongamento do intervalo QT e aqueles com distúrbios eletrolíticos como hipopotassemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia, deve-se considerar a realização de eletrocardiograma e monitoramento de eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) periodicamente durante o tratamento.

Infecções graves: Pacientes que estão recebendo imunossupressores, inclusive TAC, têm maior risco de desenvolver infecções bacterianas, virais, fúngicas e por protozoários, inclusive reativação de infecção (p.ex. reativação de hepatite B) e infecções oportunistas.

Infecções por poliomavírus: Os pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive TAC de liberação prolongada, têm maior risco de apresentar infecções oportunistas, inclusive infecções por poliomavírus.

Infecções por citomegalovírus (CMV): Pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive TAC de liberação prolongada, têm maior risco de desenvolver viremia e doença por CMV. Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que monitoram pacientes imunossuprimidos devem estar alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa e devem, portanto, tomar todas as precauções cabíveis para o

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

diagnóstico precoce e tratamento. Em caso de suspeita de dengue, a prescrição deste medicamento ou a sua manutenção no tratamento deve ser reavaliada, devido ao seu potencial hemorrágico. Diabetes mellitus pós-transplante: TAC de liberação prolongada mostrou ser a causa do aparecimento de diabetes mellitus em estudos clínicos realizados com pacientes submetidos ao transplante de fígado, rim e coração. Nefrotoxicidade: TAC de liberação prolongada pode causar nefrotoxicidade aguda ou crônica, particularmente quando usado em doses elevadas. Neurotoxicidade: TAC de liberação prolongada pode causar diferentes neurotoxicidades, particularmente quando usado em doses elevadas. As neurotoxicidades mais graves são síndrome da encefalopatia posterior reversível (SEPR), delírio e coma. Distúrbios linfoproliferativos e outras neoplasias malignas: Como resultado da imunossupressão, pode ocorrer aumento da suscetibilidade a infecções e possível desenvolvimento de linfoma. Imunizações: Agentes imunossupressores podem afetar a resposta à imunização e as vacinas podem tornar-se menos efetivas durante o tratamento com TAC. A utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada. Aplasia pura da série vermelha: Foram relatados casos de aplasia pura da série vermelha (APSV) em pacientes tratados com TAC. Todos os pacientes relataram fatores de risco para APSV, como infecção por parvovírus B19, doença de base ou medicamentos concomitantes associados à APSV. Perfuração gastrointestinal: Há relatos de perfuração gastrointestinal em pacientes tratados com TAC, embora todos os casos tenham sido considerados como uma complicação da cirurgia de transplante ou acompanhados por infecção, divertículo ou neoplasia maligna (19).

Eventos adversos: Em geral, é difícil estabelecer o perfil de reações adversas associado a agentes imunossupressores devido à doença de base e ao uso concomitante de múltiplos medicamentos. As reações adversas mais comumente relatadas (ocorrendo em > 10% dos pacientes) são tremor, comprometimento renal, condições de hiperglicemia, diabetes mellitus, hiperpotassemia, infecções, hipertensão e insônia (19).

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) 18% ²
Prograf® XL® 1 mg cápsula dura de liberação prolongada (Tacrolimo)	R\$ 5,39 (cápsula 1 mg)	R\$ 10,60 (cápsula 1 mg)
Prograf® XL® 5 mg cápsula dura de liberação prolongada (Tacrolimo)	R\$ 17,64 (cápsula 1 mg)	R\$ 53,03 (cápsula 5 mg)

¹ Média de preços das compras realizadas via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 28/10/2024. <http://bps.saude.gov.br/>.

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

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Acesso em 28/10/2024. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.

Fonte: Autoria própria.

6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança do TAC para imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático, 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.
Intervenção	Tacrolimo de liberação prolongada.
Comparador	Tacrolimo de liberação imediata.
Desfechos (Outcomes)	Primários: Taxa de rejeição, sobrevida do enxerto e sobrevida do paciente. Secundários: Segurança, custo-efetividade, adesão, comodidade posológica, níveis séricos de tacrolimo e qualidade de vida.
Desenho de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR), ensaio clínico não-randomizado (ECNR), revisão sistemática com meta-análise, estudo observacional

Fonte: Autoria própria.

Pergunta: O uso de TAC na apresentação de “liberação prolongada” é eficaz/efetivo, seguro e custo-efetivo na imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático quando comparado ao TAC de liberação imediata?

Para responder à pergunta estruturada no Quadro 3 e com base nos critérios estabelecidos no acrônimo 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-se descritos no Quadro 4.

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

A busca foi realizada em 31/03/2024 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 MS (20).

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 ("extended-release tacrolimus" OR "extended release tacrolimus")	19
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 ('extended-release tacrolimus' OR 'extended release tacrolimus')	29

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

Cochrane Library	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 ('extended-release tacrolimus' OR 'extended release tacrolimus')	6
	TOTAL	54

Fonte: Autoria própria.

Como resultado das buscas realizadas nas bases de dados selecionadas, foram encontradas 54 citações, incluindo-se duplicatas. Dois revisores, aplicando-se os critérios de elegibilidade estabelecidos na PICOT, selecionaram inicialmente 11 citações para leitura na íntegra e estas foram selecionadas e incluídas nesta revisão. A Figura 1 apresenta o fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

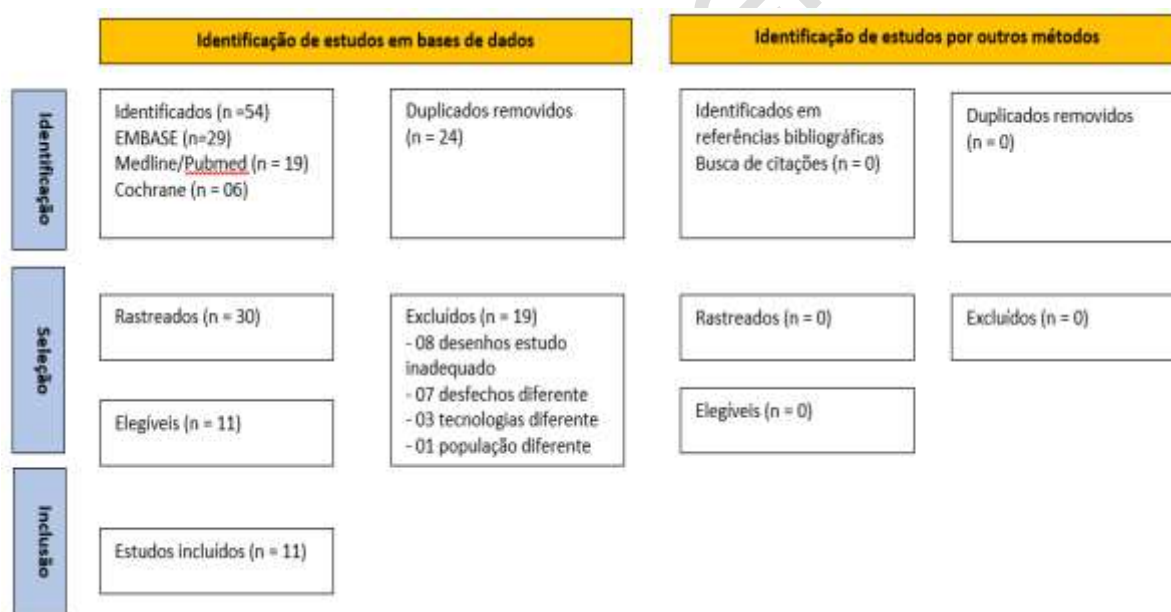


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Fonte: Autoria própria.

6.1 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Foram incluídos 11 estudos, onde as principais características e resultados estão descritas a seguir (Tabela 1).

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

Tabela 1. Características e resultados dos estudos incluídos.

Autor/Ano	Desenho do estudo	N. de participantes	Desfechos	Principais resultados
Adam <i>et al.</i> , 2015	Observacional	N = 4367 GI: 528 GC: 3839	Sobrevida do enxerto Sobrevida do paciente	Houve redução significativa da sobrevida do enxerto (RR 1,81; p = 0,001) e a sobrevida do paciente (RR 1,72; p = 0,004). A melhora da sobrevida do enxerto (8,0%) e dos pacientes (7,0%) foi significativamente maior no grupo de estudo após três anos.
Adam <i>et al.</i> , 2019	Observacional	N = 13088 GI: 1762 GC: 11326	Sobrevida do enxerto Sobrevida do paciente	A imunossupressão realizada com TAC de liberação imediata foi associada à redução da sobrevida do enxerto (RR 1,49; p = 0,0038) e da sobrevida do paciente (RR 1,40; p = 0,0215). Houve melhora com TAC de liberação prolongada <i>versus</i> liberação imediata na sobrevida do enxerto (83% <i>versus</i> 77% em quatro anos, respectivamente; p = 0,005) e na sobrevida do paciente (85% <i>versus</i> 80%; p = 0,017).
Beckebaum <i>et al.</i> , 2011	Observacional	N = 125	Sobrevida do enxerto Sobrevida do paciente Adesão ao tratamento Segurança	As taxas de sobrevida em 12 meses para pacientes e enxertos foram de 96%. Conversão de TAC de liberação prolongada aumentou a adesão (de 66,4% para 30,9%) e foi segura, sem rejeição em 12 meses. Os eventos adversos foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de estudos anteriores com TAC de liberação imediata
Considine <i>et al.</i> , 2015	Observacional	N = 189 GI: 129 GC: 60	Taxa de rejeição	TAC de liberação prolongada pode favorecer a rejeição, observando tal efeito em 28,3% dos participantes do grupo controle e 43,4% daqueles do grupo de estudo.
Dumortier <i>et al.</i> , 2013	Observacional	N=394	Taxa de rejeição Segurança	Conversão para TAC de liberação prolongada foi segura, com rejeição em apenas 1,8% dos pacientes Dezesseis6 pacientes retornaram ao tratamento com a formulação de TAC de liberação imediata devido às reações adversas
Ericzon <i>et al.</i> , 2017	Observacional	N=25 GI: 13 GC: 12	Níveis séricos de TAC	TAC de liberação prolongada apresentou níveis séricos mais altos comparado à TAC de liberação imediata (valores médios da razão da AUC0-24 do TAC de liberação prolongada <i>versus</i> liberação imediata nos dias 1, 3, 7 e 14 foram de 147,9%, 142,2%, 143,9% e 124,8%, respectivamente).
Kim <i>et al.</i> , 2019	ECR	N = 36 GI: 19 GC: 17	Taxa de rejeição Sobrevida do paciente Adesão ao tratamento	As taxas de sobrevida do paciente na semana 24 foram de 94,1% (IC 95%: 65,0% a 99,2%) e 100,0% nos grupos de TAC de liberação prolongada e liberação imediata, respectivamente. A adesão aos medicamentos foi alta e semelhante entre os grupos: 94,8% no grupo de liberação prolongada e 94,4% no grupo de liberação imediata do TAC (p = 0,240).

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

Marin-Gomez <i>et al.</i> , 2009	Observacional	N=79	Níveis séricos de TAC	Os níveis séricos de TAC diminuíram no primeiro mês, tendendo a se igualar aos valores iniciais após seis meses.
Trunečka <i>et al.</i> , 2010	ECR	N = 475 GI: 236 GC: 239	Taxa de rejeição Sobrevida do enxerto Sobrevida do paciente Segurança	Taxa de rejeição foi de 33,7% para o TAC de liberação imediata <i>versus</i> 36,3% para o TAC de liberação prolongada (p = 0,512). A sobrevida do paciente e do enxerto aos 12 meses foi de 90,8% e 85,6% para o TAC de liberação imediata, e de 89,2% e 85,3% para o de liberação prolongada, respectivamente. Perfis de segurança foram semelhantes entre os grupos.
Valente <i>et al.</i> , 2013	Observacional	N=34	Adesão ao tratamento	Alta taxa de adesão tanto antes (86%) quanto após a conversão (90%).
Weiler <i>et al.</i> , 2013	Observacional	N=61	Segurança	Conversão foi segura, mas observou-se um aumento significativo na hemoglobina glicada durante o uso do TAC de liberação prolongada (p = 0,001).

Legenda: GI – grupo intervenção; GC – grupo controle; IC – intervalo de confiança; RR – risco relativo; TAC – tacrolimo.

Fonte: Autoria própria.

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

6.2 Evidência clínica

A seguir, são apresentadas de forma descritiva as características gerais e os resultados dos estudos incluídos.

Adam *et al.*, 2015 (21)

O objetivo desse estudo foi avaliar o impacto na sobrevida de pacientes submetidos ao transplante hepático que utilizaram TAC de liberação prolongada comparado ao TAC de liberação imediata. Trata-se de um estudo retrospectivo, sendo selecionados pacientes com idade superior aos 18 anos que foram submetidos ao transplante hepático entre janeiro de 2008 e dezembro de 2012.

Observou-se diferença significativa entre os grupos de intervenção e controle em relação à utilização de corticoides, onde 54,2% *versus* 61,4% dos pacientes usaram esse medicamento, respectivamente. No primeiro mês após o transplante, a análise univariada mostrou que a formulação de liberação imediata do TAC é um fator de risco significativo para a sobrevida do enxerto, mas não para a sobrevida do transplantado. Entretanto, na análise multivariada essa mesma formulação reduziu significativamente a sobrevida do enxerto (Risco Relativo [RR] 1,81; $p = 0,001$) e a sobrevida do paciente (RR 1,72; $p = 0,004$). A melhora da sobrevida do enxerto (8%) e dos pacientes (7%) foi significativamente maior no grupo de estudo após três anos.

Adam *et al.*, 2019 (22)

Trata-se de um estudo retrospectivo com pacientes de idade ≥ 18 anos que realizaram o primeiro transplante de fígado entre janeiro de 2008 e junho de 2016. Todos os pacientes incluídos neste estudo receberam TAC de liberação prolongada ou imediata, com ou sem imunossuppressores concomitantes (incluindo agentes de indução) no primeiro mês após o transplante de fígado.

A imunossupressão realizada com TAC de liberação imediata foi associada à redução da sobrevida do enxerto (RR 1,49; $p = 0,0038$) e da sobrevida do paciente (RR 1,40; $p = 0,0215$). Houve melhora com TAC de liberação prolongada *versus* liberação imediata na sobrevida do enxerto (83% *versus* 77% em quatro anos, respectivamente; $p = 0,005$) e na sobrevida do paciente (85% *versus* 80%; $p = 0,017$). Pacientes convertidos de TAC de liberação imediata para TAC de liberação prolongada após 1 mês tiveram uma taxa de sobrevida do enxerto maior do que pacientes recebendo TAC de liberação imediata no último acompanhamento ($p < 0,001$), ou

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

iniciados e mantidos em TAC de liberação prolongada ($p = 0,019$). Uma perda de enxerto em quatro anos foi evitada para cada 14,3 pacientes tratados com TAC de liberação prolongada *versus* liberação imediata.

Beckebaum *et al.*, 2011 (23)

Estudo observacional prospectivo e de único centro, cujo objetivo foi determinar a eficácia, segurança e adesão imunossupressora em 125 pacientes estáveis de transplante de fígado convertidos de TAC de liberação imediata para TAC de liberação prolongada.

As taxas de sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier em 12 meses para pacientes e aloenxertos foram ambas de 96%. A concentração média do nível mínimo de TAC foi de $6,1 \pm 2,3$ ng/mL no início do estudo, diminuindo para $5,5 \pm 2,1$ ng/mL ($p = 0,016$) e $5,5 \pm 2,2$ ng/mL ($p = 0,019$) após 1 e 2 semanas, respectivamente. Na semana 1, as concentrações de TAC foram menores em 62,4% dos pacientes e maiores em 36,0% quando comparadas com a linha de base. Os fatores de risco renal e cardiovascular permaneceram estáveis e nenhum episódio de rejeição ocorreu ao longo de 12 meses. Os eventos adversos foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de estudos anteriores com TAC de liberação imediata. A adesão foi avaliada na linha de base e em 12 meses por meio da escala *Basel Assessment of Adherence Scale to Immunosuppressives* (BAASIS). A não adesão medida foi evidente em 66,4% na entrada do estudo e diminuiu para 30,9% após a conversão ($p < 0,0001$). A prevalência de não adesão na linha de base foi significativamente maior em pacientes convertidos por tempo superior a dois anos após o transplante hepático e naqueles com ≤ 60 anos de idade ($p < 0,001$). A conversão para TAC de liberação prolongada foi considerada segura, aumenta a adesão ao imunossupressor e deve ser acompanhada por um monitoramento rigoroso do nível sérico de TAC durante o período inicial.

Considine *et al.*, 2015 (24)

Trata-se de um estudo retrospectivo, de braço triplo e com controle paralelo, com o objetivo de avaliar a performance da formulação de liberação prolongada do TAC após a substituição frente a formulação de liberação imediata e comparando com o grupo controle de pacientes que não receberam a nova formulação.

Foram selecionados 189 pacientes, em que 129 substituíram a formulação de liberação imediata pela formulação de liberação prolongada, enquanto 60 pacientes foram incluídos no grupo controle, pois permaneceram utilizando a formulação imediata. A conversão das

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

formulações foi realizada na proporção de 1:1, e o grupo foi dividido em pacientes que converteram antes de um mês de utilização da liberação imediata e naqueles que converteram após um mês de uso.

A dose inicial de TAC teve um aumento de 1,7 vez para alcançar a concentração terapêutica nos pacientes que realizaram a conversão antes de um mês, enquanto naqueles que realizaram a conversão após um mês a dose teve que ser aumentada em 1,25 vez para alcançar a concentração terapêutica, quando comparada ao grupo controle. Os autores concluíram que o TAC de liberação prolongada pode favorecer a rejeição, observando tal efeito em 28,3% dos participantes do grupo controle e 43,4% daqueles do grupo de estudo. A maioria dos episódios foi evidenciada no subgrupo que fez a substituição tardia (após um mês) da formulação de TAC.

Dumortier *et al.*, 2013 (25)

O estudo teve como objetivo avaliar a segurança da conversão do TAC de liberação imediata para a formulação de liberação prolongada na proporção de 1:1. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, incluindo pacientes que realizaram transplante hepático há seis meses e sem episódios de rejeição nos últimos três meses.

Foram incluídos no estudo 394 pacientes que utilizavam uma dose de 3,2 mg/dia de TAC e permaneceram utilizando essa dose após a conversão para a formulação de liberação prolongada. A concentração plasmática de TAC variou significativamente de 6,1 ng/mL para 4,9 ng/mL após a conversão. Ao longo do estudo, 16 pacientes retornaram ao tratamento com a formulação de TAC de liberação imediata devido ao surgimento de reações adversas.

Quanto à rejeição, esta foi evidenciada em 1,8% dos pacientes. Entretanto, a função hepática e renal dos pacientes incluídos no estudo permaneceu estável comparando o início e o final do acompanhamento, assim como os valores de pressão arterial e dislipidemia, que não sofreram alterações durante o estudo. A prevalência de diabetes mellitus aumentou no final do acompanhamento (n = 77 ou 19,5% antes da conversão e n = 96 ou 24,4% após a conversão), mas sem significância estatística (p = 0,10). Os autores concluíram que a conversão da formulação de TAC com liberação imediata para a de liberação prolongada é segura e efetiva.

Ericzon *et al.*, 2017 (26)

Trata-se de um estudo de farmacocinética com grupos paralelos na proporção 1:1, sendo o grupo controle composto por pacientes que utilizaram TAC de liberação imediata e o grupo de estudo composto por pacientes que utilizaram TAC de liberação prolongada. Os valores

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

médios da razão da AUC0-24 do TAC de liberação prolongada *versus* liberação imediata nos dias 1, 3, 7 e 14 foram de 147,9%, 142,2%, 143,9% e 124,8%, respectivamente. Diante disso, observa-se que as concentrações plasmáticas devido a utilização da formulação de liberação prolongada são maiores quando comparadas à utilização da liberação imediata.

Kim *et al.*, 2019 (27)

Trata-se de um ECR, aberto, de 24 semanas, realizado de janeiro de 2013 a janeiro de 2017. Foram incluídos homens e mulheres adultos com idade entre 20 e 65 anos que apresentavam insuficiência hepática terminal e estavam programados para receber um transplante de fígado. Todos os pacientes receberam TAC de liberação imediata (0,1 - 0,2 mg/kg/dia, dividido em duas doses) por quatro semanas após o transplante, momento em que 50% dos pacientes foram convertidos, em uma proporção de 1 mg para 1 mg, para TAC de liberação prolongada (uma vez ao dia). Trinta e seis pacientes foram randomizados (TAC de liberação prolongada: n = 19, TAC de liberação imediata: n = 17), 26 dos quais completaram o estudo e foram incluídos.

A frequência de rejeição em 24 semanas foi semelhante entre os dois grupos de tratamento; dois casos (média \pm desvio padrão, 0,14 \pm 0,53 casos) de rejeição foram relatados em um paciente tratado com TAC de liberação prolongada (n = 14), enquanto nenhum caso foi relatado entre pacientes tratados com TAC de liberação imediata (n = 12). As taxas de sobrevivência do paciente na semana 24 foram de 94,1% (Intervalo de Confiança [IC] 95%: 65,0% a 99,2%) e 100,0% nos grupos de TAC de liberação prolongada e liberação imediata, respectivamente. Nenhum paciente em nenhum dos grupos morreu ou precisou realizar retransplante como resultado da perda do enxerto. A adesão aos medicamentos foi alta e semelhante entre os grupos: 94,8% no grupo de liberação prolongada e 94,4% no grupo de liberação imediata do TAC (p = 0,240). Os autores concluíram que a conversão pós-transplante de TAC duas vezes ao dia para um regime de dosagem simplificado uma vez ao dia com TAC de liberação prolongada é uma opção de tratamento eficaz em transplante de fígado.

Marin-Gomez *et al.*, 2009 (28)

O estudo observacional avaliou a segurança clínica da conversão de TAC de liberação imediata para a terapia com TAC de liberação prolongada em pacientes transplantados de fígado. O estudo incluiu 79 pacientes com níveis estáveis de TAC, dos quais 39,2% apresentavam cirrose alcoólica e 24,1%, doenças virais.

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

Os principais resultados mostraram que, após a conversão para TAC de liberação prolongada, a dosagem foi mantida na maioria dos pacientes, sendo em um mês (n = 48; 68,6%), três meses (n = 38; 77,5%) e seis meses (n = 14; 70%), mas os níveis médios de TAC diminuíram no primeiro mês, tendendo a se igualar aos valores iniciais após seis meses. A função renal e os parâmetros bioquímicos do fígado não apresentaram mudanças significativas durante o acompanhamento. A terapia com TAC de liberação prolongada foi descontinuada em dois pacientes devido à deterioração da função renal, mas não houve episódios de rejeição aguda ou necessidade de retransplante. O estudo concluiu que a conversão para TAC de liberação prolongada é segura e pode facilitar a adesão ao tratamento, simplificando o regime imunossupressor pós-transplante.

Trunečka *et al.*, 2010 (29)

Trata-se de um ECR, duplo-cego e de fase 3, com um total de 475 pacientes randomizados para receber o tratamento com TAC de liberação imediata (n = 236) ou TAC de liberação prolongada (n = 239). O principal objetivo foi avaliar a taxa de episódios de rejeição do transplante dentro de 24 semanas após o procedimento cirúrgico. Os objetivos secundários incluíram a taxa de rejeição aguda em 12 meses, a incidência e o tempo até a rejeição aguda, a frequência geral e a severidade da rejeição aguda, e a sobrevivência do paciente e do enxerto. O desfecho primário, a taxa de eventos de rejeição aguda comprovada por biópsia em 24 semanas, foi de 33,7% para o TAC de liberação imediata *versus* 36,3% para o TAC de liberação prolongada (p = 0,512; diferença de tratamento 2,6%; IC 95%: 7,3% a 12,4%), permanecendo dentro da margem de não inferioridade pré-definida de 15%. Aos 12 meses, os episódios de rejeição que requereram tratamento foram semelhantes para o TAC de liberação imediata e TAC de liberação prolongada (28,1% e 24,7%, respectivamente). A sobrevivência do paciente e do enxerto aos 12 meses foi de 90,8% e 85,6% para o TAC de liberação imediata, respectivamente, e de 89,2% e 85,3% para o TAC de liberação prolongada, respectivamente. Os perfis de eventos adversos (EA) foram semelhantes para ambos, com incidências comparáveis de EAs e EAs graves. O TAC de liberação prolongada foi bem tolerado, com perfis de eficácia e segurança semelhantes ao TAC de liberação imediata.

Valente *et al.*, 2013 (30)

O estudo observacional avaliou a eficácia da conversão de TAC de liberação imediata para TAC de liberação prolongada em pacientes estáveis que receberam transplante de fígado.

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

Realizado em um ambiente de gastrohepatologia fora de um centro de transplante, o estudo incluiu 34 pacientes com um seguimento médio de 21 meses após a conversão.

A adesão dos pacientes, medida por uma escala de autoavaliação (do inglês, *Behavioral and adherence assessment for health information systems* - BAASIS) e uma escala visual analógica, mostrou uma alta taxa de adesão tanto antes (86%) quanto após a conversão (90%). Houve uma melhoria estatisticamente significativa na função renal nos primeiros seis meses após a conversão, com a taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) aumentando de 67 mL/min antes da conversão para 73 mL/min após seis meses. Exposição ao TAC permaneceu dentro da faixa alvo, com aproximadamente 70% dos pacientes não necessitando de ajustes de dose após a conversão. Os níveis médios de TAC foram mantidos estáveis ao longo do seguimento.

Não foram observados episódios de rejeição aguda ou EAs graves durante o seguimento, indicando que a conversão para a formulação de liberação prolongada foi bem tolerada. Em conclusão, a conversão de TAC de liberação imediata para TAC de liberação prolongada melhorou a adesão ao tratamento e a função renal em um ambiente real, com resultados semelhantes aos de estudos controlados.

Weiler *et al.*, 2013 (31)

Trata-se de um estudo observacional prospectivo que analisou a segurança e a eficácia da conversão de uma formulação de TAC de liberação imediata para uma de liberação prolongada, administrada uma vez ao dia, em pacientes submetidos a transplante de fígado ortotópico. Os pacientes com mais de 18 anos foram monitorados por seis meses antes e após a conversão para a formulação de liberação prolongada. Os resultados mostraram que a conversão para o TAC de liberação prolongada foi segura, com taxas de rejeição, hipertensão, hiperlipidemia e diabetes mellitus semelhantes entre os dois regimes de tratamento ($p > 0,05$). No entanto, observou-se um aumento significativo na hemoglobina glicada durante o uso do TAC de liberação prolongada ($p = 0,001$). A necessidade de ajuste de dose foi necessária em um terço dos pacientes, mas os níveis médios de TAC no sangue foram mais baixos com a formulação de liberação prolongada. Os autores concluíram que a conversão para o TAC de liberação prolongada foi considerada segura em termos de rejeição e eventos adversos.

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida

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

Na análise multivariada realizada no estudo de Adam *et al.*, (2015) (21), TAC de liberação imediata reduziu significativamente a sobrevida do enxerto (RR 1,81; $p = 0,001$) e a sobrevida do paciente (RR 1,72; $p = 0,004$). A melhora da sobrevida do enxerto (8%) e dos pacientes (7%) foi significativamente maior no grupo de estudo após três anos.

No estudo de Adam *et al.*, (2019) (22), a imunossupressão realizada com TAC de liberação imediata foi associada à redução da sobrevida do enxerto (RR 1,49; $p = 0,0038$) e da sobrevida do paciente (RR 1,40; $p = 0,0215$). Houve melhora com TAC de liberação prolongada *versus* liberação imediata na sobrevida do enxerto (83% *versus* 77% em quatro anos, respectivamente; $p = 0,005$) e na sobrevida do paciente (85% *versus* 80%; $p = 0,017$).

No estudo de Kim *et al.*, (2019) (27), as taxas de sobrevida do paciente na semana 24 foram de 94,1% (Intervalo de Confiança [IC] 95%: 65,0% a 99,2%) e 100,0% nos grupos de TAC de liberação prolongada e liberação imediata, respectivamente.

No estudo de Trunečka *et al.*, (2010) (29), a sobrevida do paciente e do enxerto aos 12 meses foi de 90,8% e 85,6% para o TAC de liberação imediata, respectivamente, e de 89,2% e 85,3% para o TAC de liberação prolongada, respectivamente.

Taxa de rejeição

Considerando os estudos observacionais incluídos que avaliaram o desfecho taxa de rejeição confirmada por biópsia, uma metanálise, empregando-se o método de variância inversa ou inverso da variância, foi realizada, totalizando 5.011 pacientes, sendo 4.133 incluídos no grupo controle (TAC de liberação imediata) e 878 no grupo intervenção (TAC de liberação prolongada), conforme apresentado na Figura 2.

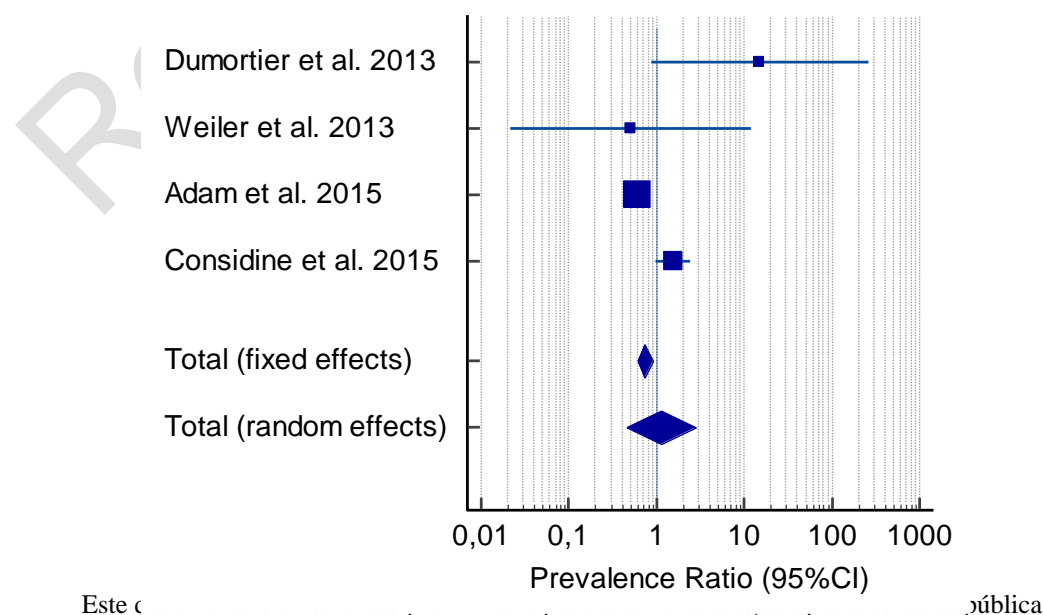


Figura 2. Gráfico de floresta da comparação de TAC de liberação imediata versus liberação prolongada para o desfecho taxa de rejeição.

Fonte: Autoria própria.

Os resultados combinados pelo modelo de efeitos aleatórios, considerando-se que houve alta heterogeneidade ($I^2 = 82,93\%$), demonstraram que nos quatro estudos de coorte, não houve diferença na taxa de rejeição entre os grupos avaliados (Razão de Prevalência [RP] 1,13; IC95%: 0,46 a 2,79; $p > 0,05$), conforme podemos evidenciar na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados combinados pelo modelo de efeitos aleatórios e teste de heterogeneidade dos estudos de coorte.

Estudo/Ano	TC - LP	TC - LI	RP	IC95%	z	P	Peso (%)	
							Fixo	Randômico
Dumortier <i>et al.</i> 2013	7/197	0/197	15,0	0,86 a 260,87			0,54	8,21
Weiler <i>et al.</i> 2013	0/24	1/37	0,51	0,02 a 11,95			0,44	6,93
Adam <i>et al.</i> 2015	63/528	768/3839	0,57	0,47 a 0,75			76,91	44,01
Considine <i>et al.</i> 2015	56/129	17/60	1,50	0,98 a 2,40			22,10	40,86
Total (efeitos fixos)	126/878	786/4133	0,73	0,59 a 0,90	-2,941	0,003	100,00	100,00
Total (efeitos randômicos)	126/878	786/4133	1,13	0,46 a 2,79	0,265	0,791	100,00	100,00
Teste de heterogeneidade								
Q	17,5742; $p = 0,0005$							
I^2	82,93% (IC95%: 56,37% a 93,32%)							

Legenda: TC-LP – tacrolimo de liberação prolongada; TC – LI – tacrolimo de liberação imediata; RP – razão de prevalência; IC – intervalo de confiança.

Fonte: Autoria própria.

Foram realizadas análises de sensibilidades não sendo encontradas alterações na heterogeneidade (ANEXO - Figura 3).

Adesão

Beckebaum e colaboradores (2011) (23) avaliaram a adesão ao tratamento no início e após 12 meses do estudo, utilizando a escala BAASIS. A taxa de não adesão inicial foi de 66,4%, reduzindo significativamente para 30,9% após a conversão ($p < 0,0001$). A prevalência de não

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

adesão na linha de base foi significativamente maior em pacientes que realizaram a conversão mais de dois anos após o transplante hepático e naqueles com idade inferior ou igual a 60 anos ($p < 0,001$). A conversão para o regime de TAC de liberação prolongada demonstrou ser segura e eficaz, promovendo um aumento na adesão ao tratamento imunossupressor.

Kim *et al.*, 2019 (27), evidenciaram que a adesão aos medicamentos foi alta e semelhante entre os grupos: 94,8% no grupo de liberação prolongada e 94,4% no grupo de liberação imediata do TAC ($p = 0,240$).

No estudo de Valente *et al.*, 2013 (30), a adesão dos pacientes, também avaliada pela escala BAASIS e por uma escala visual analógica, mostrou uma alta taxa de adesão tanto antes (86%) quanto após a conversão (90%).

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Segurança

Beckebaum *et al.*, 2011 (23) - Os eventos adversos foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de estudos anteriores com TAC de liberação imediata. Durante o período do estudo, a maioria dos eventos adversos relacionados ao TAC de liberação prolongada relatados foram leves ou moderados e de curta duração. Um paciente apresentou recorrência do tumor, mas nenhuma malignidade *de novo* foi relatada durante os 12 meses. Nove pacientes foram reconvertidos para TAC de liberação imediata devido aos efeitos colaterais: cinco pacientes foram retirados da formulação prolongada por causa de diarreia ($n = 2$) após 27 e 117 dias, anorexia ($n = 2$) após 24 e 42 dias e dor abdominal e anorexia ($n = 1$) após 231 dias. Três pacientes deixaram de usar TAC de liberação prolongada após 8, 18 e 84 dias por causa de fadiga, e um por causa de episódios frequentes de cefaleia ($n = 1$) após 42 dias.

Dumortier *et al.*, 2013 (26) - Ao longo do estudo, 16 pacientes retornaram ao tratamento com a formulação de TAC de liberação imediata devido às reações adversas. Ao final do seguimento, não foi observada diferença ($p > 0,99$) na prevalência de hipertensão arterial ($n = 177$ ou 45%). No final do acompanhamento, a prevalência de diabetes mellitus foi de 19,5% antes da conversão ($n = 77$) e de 24,4% após a conversão ($n = 96$) ($p = 0,10$). Quanto à dislipidemia, a prevalência de hipercolesterolemia permaneceu inalterada ($p > 0,99$) após a conversão ($n = 43$ ou 11%).

Kim *et al.*, 2019 (28) - Dos 32 pacientes randomizados, 26 (81,3%) desenvolveram eventos adversos; 15 pacientes (88,2%) no grupo de TAC de liberação prolongada, e 11 pacientes (73,3%) no grupo de TAC de liberação imediata. A maioria dos eventos adversos (94,1%)

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

apresentou gravidade leve ou moderada. Um paciente no grupo de TAC de liberação prolongada apresentou um evento adverso relacionado ao tratamento (sepse) e posteriormente morreu, mas o evento adverso foi considerado não relacionado ao medicamento do estudo. Nenhum paciente em nenhum dos grupos morreu ou realizou retransplante como resultado da perda do enxerto.

Marin-Gomez et al., 2009 (29) - Setenta e nove pacientes nos quais a terapia foi convertida para TAC de liberação prolongada, 31 (39,2%) apresentavam cirrose alcoólica, 19 (24,1%) apresentavam doença viral, 10 (12,7) possuíam doença mista, 8 (10,1%) detinham doença colestática, 4 (5,1%) detinham doença metabólica e 7 (8,8%) possuíam outras doenças.

Trunečka et al., 2010 (30) - Os perfis de EA foram semelhantes para ambos, com incidências comparáveis de EAs e EAs graves. Distúrbios renais e urinários foram relatados em 47,9% versus 50,2% dos pacientes, com a maioria dos distúrbios sendo descritos como insuficiência renal e comprometimento (46,6% versus 45,1%). Distúrbios neurológicos foram relatados em 38,5% versus 33,8% dos pacientes, sendo que destes, os distúrbios mais comumente relatados foram tremor (18,4% versus 14,3%) e dores de cabeça (13,7% versus 14,3%). Distúrbios vasculares foram relatados em 44,0% versus 41,4% dos pacientes; a maioria foi relatada como hipertensão (32,5% versus 30,8%). A incidência de infecções foi de 65,0% versus 65,4%; em que as mais frequentemente relatadas foram infecções bacterianas (41,0% e 38,4%). Neoplasias foram relatadas em 3,8% versus 4,6%; destas, 2,6% versus 2,5% eram malignidades.

Weiler et al., 2013 (31) - Comparando os respectivos dados sob tratamento com TAC de liberação imediata versus TAC de liberação prolongada, não houve diferenças nas taxas de hipertensão (27 versus 27; $p = 1,0$), diabetes mellitus (18 TAC de liberação imediata versus 19 TAC de liberação prolongada; $p = 1,0$) ou hipercolesterolemia (8 TAC de liberação imediata versus 9 TAC de liberação prolongada; $p = 1,0$).

6.2.3 Avaliação da qualidade da evidência

Para os ECR incluídos, Ericzon et al., 2017 (26), Kim et al., 2019 (27) e Trunečka et al., 2010 (30), o NATS realizou a avaliação da qualidade metodológica utilizando a ferramenta *Cochrane Risk of bias tool for randomized RoB 2.0* (32), que analisa os domínios processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do

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

desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*).

Os desfechos avaliados nos estudos de Ericzon *et al.*, 2017 (26) e Kim *et al.*, 2019 (27) foram julgados como alto risco de viés por apresentarem falhas ou incertezas em domínios avaliados, em especial quanto à falta de cegamento, que pode influenciar a estimativa de efeito, pois pode afetar a motivação dos pacientes para o tratamento e a meticulosidade dos pesquisadores ou pacientes em relação aos cuidados prestados. O estudo de Trunečka *et al.*, 2010 (30) foi julgado como “algumas preocupações”, pois o estudo foi desmascarado após o último paciente inscrito no estudo ter completado 24 semanas. Os dados estão disponíveis no ANEXO - Figura 4.

A análise do risco de viés dos estudos observacionais incluídos foi realizada utilizando a ferramenta ROBINS-I (33). Todos os estudos avaliados apresentaram risco geral de viés moderado, pois não foram identificados procedimentos para controlar os domínios de confundimento importantes e viés de seleção dos participantes para os estudos (ANEXO – Quadro 13).

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

Para avaliar a qualidade da evidência, utilizou-se a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (34), com base nos resultados da metanálise dos quatro estudos observacionais incluídos. A qualidade da evidência para o desfecho taxa de rejeição foi considerada baixa.

Os principais motivos que justificaram esses julgamentos foram atribuídos à alta heterogeneidade estatística entre os estudos ($I^2 = 82,93\%$) e amplo IC 95% (0,46 - 2,79). A alta heterogeneidade estatística ($I^2 = 82,93\%$) observada na metanálise sobre taxa de rejeição em transplante hepático pode ser explicada pelos seguintes fatores. Há diferenças nos regimes de imunossupressão entre os estudos. Os critérios de rejeição não são uniformes, pois alguns estudos utilizaram parâmetros histológicos, como os critérios de Banff, enquanto outros apenas registraram episódios de rejeição tratados clinicamente, dificultando a comparação direta dos resultados. As características das populações incluídas variam significativamente entre os estudos, com tamanhos amostrais que vão de 61 a 4.367 pacientes, além de variações na duração do acompanhamento.

O Quadro 5 apresenta o perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE.

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

Quadro 5. Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE.

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito	Qualidade
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	TAC de liberação prolongada	TAC de liberação prolongada		
Adesão ao tratamento										
1	ECR	grave ^a	grave ^b	grave ^c	grave ^d	Altamente suspeito ^e	19/36	17/36	A adesão aos medicamentos foi alta e semelhante entre os grupos: 94,8% no grupo de liberação prolongada e 94,4% no grupo de liberação imediata do TAC (p = 0,240).	⊕○○○ Muito baixa
Níveis séricos de TAC										
2	Estudo Observacional	grave ^a	grave ^d	não grave	grave ^f	Não detectado	13/25 95	12/25 95	Ericzon: AUC0-24 do TAC de liberação prolongada versus liberação imediata nos dias 1, 3, 7 e 14 foram de 147,9%, 142,2%, 143,9% e 124,8%, respectivamente. Marin-Gomez: Os níveis séricos de TAC diminuíram no primeiro mês, tendendo a se igualar aos valores iniciais após seis meses	⊕○○○ Muito baixa
Sobrevida										

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

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito	Qualidade
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	TAC de liberação prolongada	TAC de liberação prolongada		
3	Estudo Observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^g	Altamente suspeito ^e	2290/17455 125	15165/17455 125	Adam et al. 2015: TAC de liberação imediata reduziu significativamente a sobrevida do enxerto (RR 1,81; p = 0,001) e a sobrevida do paciente (RR 1,72; p = 0,004). Adam et al. 2019: TAC de liberação prolongada <i>versus</i> liberação imediata na sobrevida do enxerto (83% <i>versus</i> 77% em quatro anos, respectivamente; p = 0,005) e na sobrevida do paciente (85% <i>versus</i> 80%; p = 0,017). Beckebaum et al.: As taxas de sobrevida em 12 meses para pacientes e enxertos foram de 96%.	⊕⊕○○ Baixa
Segurança										
3	Estudo Observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^g	Altamente suspeito ^e	279/580	301/580	Os eventos adversos foram consistentes com o perfil de segurança conhecido entre os grupos de TAC de liberação imediata e prolongada	⊕⊕○○ Baixa
Taxa de rejeição										
4	Metanálise de estudos observacionais	não grave	grave ^h	não grave	grave ^g	nenhum	126/878	786/4133	Razão de prevalência 1.13 (0,46 para 2,79)	⊕⊕○○ Baixa

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

Legenda: IC - Intervalo de confiança; TAC - tacrolimo

Explicações: a. Falhas ou incertezas em domínios avaliados, em especial quanto à falta de cegamento, que pode influenciar a estimativa de efeito. b. Tamanho amostral foi muito pequeno. c. Tempo de acompanhamento curto e adesão medida apenas pelo número de cápsulas retornadas. d. Amostra pequena, sem cálculo de poder estatístico. e. Financiamento da indústria farmacêutica. f. Ausência de padronização nos ajustes de doses. g. Amplo intervalo de confiança. h. Alta heterogeneidade estatística ($I^2 = 82,93\%$).

Fonte: Autoria própria.

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

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O TAC de liberação prolongada demonstrou melhores taxas de sobrevida em comparação ao de liberação imediata, com 83% de sobrevida do enxerto e 85% do paciente em quatro anos, contra 77% e 80%, respectivamente. Não houve diferença na taxa de rejeição entre os grupos. A adesão ao tratamento também melhorou significativamente após a conversão para TAC de liberação prolongada, reduzindo a taxa de não adesão de 66,4% para 30,9%. Os perfis de segurança foram semelhantes para ambas as tecnologias.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

A presente avaliação econômica tem como objetivo elucidar se, na imunossupressão de manutenção em pacientes adultos submetidos a transplante hepático, o TAC de liberação prolongada traz benefícios clínicos e econômicos, sob a perspectiva do SUS.

7.2 Ficha técnica da tecnologia

O TAC é um fármaco da classe dos macrolídeos isolado de *Streptomyces tsukubaensis* em 1984 (35). Em 1993, o TAC foi aprovado, como um imunossupressor oral de liberação imediata, pelo Ministério da Saúde do Japão para o tratamento de rejeição de transplante renal e de fígado (36). No ano seguinte o TAC foi aprovado pelo *Federal Drug Administration* (FDA) e no Brasil, o seu registro na ANVISA em 1999. Desde então, o fármaco vem sendo utilizado no tratamento terapêutico contra rejeição de órgãos. Em 2008, foi desenvolvida uma nova formulação do TAC, a de liberação prolongada (TAC-LP), comercializado sob as marcas Advagraf® e Prograf XL® (37). Em 2015, o FDA aprovou o uso da formulação de liberação estendida (TAC-LE), comercializado sob a denominação comercial “Envarsus XR®” (38). No Brasil, há duas formulações do TAC: liberação imediata e a liberação prolongada.

O TAC pode ser administrado por via oral, sublingual, tópico e intravenosa. Na imunossupressão é utilizado na terapia de indução, manutenção e tratamento da rejeição aguda. O TAC de liberação imediata é *utilizado off-label* em transplante de coração e pulmão (36, 39), sendo administrado em duas doses diárias a cada 12 horas. A formulação de liberação prolongada é administrada uma vez ao dia, após o café da manhã para otimizar a sua absorção

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

(39). Independente da formulação utilizada, o uso do TAC requer monitoramento rotineiro da sua concentração no sangue, pois a faixa terapêutica é estreita, para reduzir o risco de rejeição aguda e de efeitos adversos (9).

A formulação de liberação prolongada foi desenvolvida para promover aumento da adesão ao tratamento (40). Entretanto, uma metanálise mostrou que não há diferença estatisticamente significativa da adesão entre pacientes tratados com TAC de liberação imediata e prolongada, e a eficácia e segurança do TAC de liberação prolongada não são inferiores ao de liberação imediata (41).

Um estudo prospectivo realizado com dados de 13.088 pacientes atendidos em 44 centros transplantadores da Europa mostrou as combinações mais comum do TAC. Nos esquemas de imunossupressão baseados em TAC de liberação prolongada é mais frequente o uso de corticosteroides, everolimo, micofenolato de mofetil, e daclizumabe. Por outro lado, nos esquemas baseados em TAC de liberação imediata as combinações mais usuais são com azatioprina, ciclosporina, basiliximabe e sirolimo (42). Um estudo realizado na Espanha mostrou que o uso do TAC associado com outros dois ou três imunossupressores é seguro e eficaz e sem diferenças nas taxas de sobrevida do paciente e do enxerto (43). Ademais, uma revisão sistemática com metanálise não encontrou diferença no risco de morte e perda de enxerto entre diferentes regimes de imunossupressão (44).

O Quadro 6 apresenta a descrição técnica da tecnologia avaliada.

Quadro 6. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Tacrolimo
Nome comercial	Prograf XL®
Apresentação	Cápsulas de 1 mg (embalagem com 100 cápsulas) e cápsulas de 5 mg (embalagem com 50 cápsulas).
Registro ANVISA	1771700070035 e 1771700070043
Fabricante	Astellas
Indicação aprovada na Anvisa	profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos a transplantes alogênicos de fígado, rins e coração
Indicação proposta	Profilaxia da rejeição em pacientes adultos submetidos a transplante hepático

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

Posologia e forma de administração	Uma dose entre 0,10 e 0,20 mg/kg/dia, após o café da manhã
Tecnologia já está incorporada no SUS.	Não.
Uso off-label	Profilaxia de rejeição em transplante de coração, pulmão, pâncreas, rins, intestino, medula.
Associações mais comuns	Micofenolato mofetil (MMF), micofenolato de sódio (MFS), everolimo (EVL), sirolimo (SRL), azatriopina (AZA), anticorpos mono ou policlonais, corticosteróides

Fonte: Autoria própria.

7.3 Evidências de estudos econômicos

O transplante hepático é um procedimento caro, mas traz melhora a sobrevida e qualidade de vida. Entre 2010-2021 foram realizados no país 17.254 transplantes de fígado, à um custo total de R\$ 176.657.439.379,00, com custo médio de R\$96.061,16 (45). Entretanto, outros estudos brasileiros estimam que o custo médio do transplante hepático varie entre US\$ 17.367 e US\$ 21,505 (46-48). A ocorrência de complicações pós-operatórias, o número de dias de internação hospitalar e a quantidade de transfusão de hemoderivados podem elevar o custo do transplante para até US\$ 54.698,34 (46). O custo médio do transplante hepático é menor no Brasil do que na Alemanha (€115,924) (49) e Estados Unidos (\$145,000) (50).

O mercado global do TAC é estimado em US\$6,8 milhões de dólares¹. Com o objetivo de identificar a literatura econômica sobre o uso do TAC na imunossupressão de transplante hepático, em 10/06/2024 foi realizada busca da literatura na base bibliográfica Pubmed com os seguintes descritores; (((tacrolimus) AND (prolonged release [Title/Abstract])) AND (cost[Title/Abstract])) AND (liver transplant[Title/Abstract]). Desta forma foram identificados dois estudos de avaliação econômica do TAC de liberação prolongada, os quais são sumarizados no **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

Quadro 7. Estudos econômicos sobre tacrolimo de liberação prolongada em pacientes com transplante hepático.

Autores	Muduma <i>et al</i> (2016)(51)	Muduma <i>et al</i> (2016_b) (52)
Local	Inglaterra	Inglaterra
Origem dos dados	Dados retrospectivo de 4367 pacientes atendidos em 21	Metanálise em rede

¹ Disponível em <<<https://www.polarismarketresearch.com/press-releases/tacrolimus-market>>> Acesso em 14/06/2024.

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

	centros transplantadores da Europa, ligados ao <i>European Liver Transplant Registry</i> (ELTR). Literatura	
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Custo-utilidade
Intervenção:	Tacrolimo de ação prolongada	TAC de liberação prolongada – dose entre 0,10 e 0,20 mg/kg/dia
Comparadores	Tacrolimo de liberação imediata -0,58 mg/kg	Esquema de imunossupressão composto por: TAC de liberação imediata – dose 0,058 mg/kg/dia Ciclosporina – dose 12,5 mg/kg/dia no primeiro mês seguido de dose de manutenção de 4mg/kg/dia. MMF – início com 1,46 g/dia com redução para 1,2g/dia no fim do mês 12. - Duas doses de 20 mg de basiliximabe após o transplante.
Desfechos	Taxa de perda de enxerto. Mortalidade. Retransplante.	Mortalidade, perda de enxerto, e rejeição aguda.
Perspectiva	Do sistema de saúde pública da Inglaterra	Do sistema de saúde pública da Inglaterra
Custos incluídos	Custos com imunossupressores e retransplante. O custo médio do retransplante foi estimado em 1,84 vezes mais custoso do que o primeiro transplante de fígado.	Custos com imunossupressores, retransplante, tratamento da rejeição e infecção por citomegalovírus.
Modelo econômico	Custo-efetividade. Análise de sensibilidade univariada e probabilística com 10.000 iterações. Taxa de desconto de 3,5%. Horizonte temporal: 3 anos	Custo-utilidade. Modelo de Markov com três estádios e 10 ciclos. Horizonte temporal: 25 anos Taxa de desconto de 3,5%.
Resultado	Número necessário da tratar com TAC-LP para evitar uma perda de enxerto é 14 e para evitar uma morte é 18. Custo incremental de - £1642 por paciente. TAC de liberação prolongada foi mais efetivo e menos custoso em 95,6% das iterações.	O TAC de liberação prolongada resultou em aumento da expectativa de vida e qualidade de vida em relação ao TAC de liberação imediata e ciclosporina. - Em relação a ciclosporina, ocorreu aumento de 1,17 dos anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ) com TAC de liberação prolongada e aumento de custo de £4645 - Em relação ao TAC de liberação imediata, aumento de 0,78 AVAQ e de custo de £1474.
Limitações	Os autores ignoraram a ausência de diferença	Os autores utilizam dados de uma metanálise em rede.

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

	estatística entre os tratamentos, que foi apontada no estudo original.	Entretanto, o estudo foi publicado sob forma de resumo. Desta forma, não é possível avaliar a sua qualidade metodológica do estudo que embasou a avaliação econômica.
--	--	---

Fonte: Autoria própria.

Os dois estudos econômicos encontrados na busca da literatura foram realizados na Inglaterra e compararam o TAC de liberação prolongada com TAC de liberação imediata. Os dois estudos apresentam importantes fragilidades metodológicas.

PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

Quadro 8. Estudos econômicos sobre tacrolimo de liberação prolongada em pacientes com transplante hepático.

Apresentação	Preço unitário de acordo com o Banco de Preços em Saúde ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²
Prograf XL®	R\$23,5371 - (drágea 5 mg) R\$2,7920 - (drágea 1 mg)	R\$53,0376 – cápsula de 5 mg R\$10,6072 – cápsula de 1 mg

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).

COMPARADOR

Tacrolimo de Liberação Imediata

Disponibilidade no SUS.

Conforme consulta no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, e OPM do SUS (SIGTAP), realizada em 21/06/2024, o TAC de liberação imediata está disponibilizado no SUS para imunossupressão de transplante cardíaco, renal, hepático em pacientes adultos e pediátricos, e síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes.

A dosagem do TAC de liberação imediata é individualizada de acordo com a avaliação de sua concentração sanguínea e com o período pós-transplante. A dose usual é de 1mg/kg/dia, porém a mesma deve ser ajustada para alcançar, na fase de manutenção, o nível sanguíneo de TAC entre 5 e 7 ng/mL (40). Níveis sanguíneos baixos (< 5 ng/mL) estão associados à suscetibilidade para rejeição, e níveis altos (> 15 ng/mL), à toxicidade (40).

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

O TAC de liberação imediata é comercializado em cápsulas de 1 mg (embalagem com 100 cápsulas) e cápsulas de 5 mg (embalagem com 50 cápsulas) e os registros na ANVISA estão sob números 1771700070019 e 1771700070027 (53).

O preço máximo de venda ao governo (PMVG) estabelecido pela ANVISA² para o ano de 2024 é R\$10,6073/cápsula para o TAC de 1 mg e de R\$53,0376/cápsula para o TAC de 5 mg (53).

Como comparadores, na análise econômica foram selecionados dois esquemas de imunossupressão de manutenção baseados em TAC de liberação imediata, para paciente hipotético com peso de 70 kg:

- 1- Esquema 1: TAC de liberação imediata + micofenolato sódio (MFS) 360 mg: dose diária: 7 comprimidos de TAC de liberação imediata de 1 mg e 4 comprimidos de MFS 360 mg, divididos em duas doses diárias, com intervalo de 12 horas.
- 2- Esquema 2: TAC de liberação imediata monoterapia. Dose diária: 7 comprimidos, divididos em duas doses diárias, com intervalo de 12 horas.

Os esquemas comparadores foram selecionados a partir de análise de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), através de técnicas de mineração de dados. No Anexo 4 está descrita a metodologia utilizada pela equipe de pesquisadores do NATS-Ribeirão Preto para identificar a composição dos regimes de imunossupressão baseados em TAC. Assim, constatou-se que, em 2023, a monoterapia com TAC foi utilizada por 2.608 (77,50%) pacientes que fazem uso deste imunossupressor na profilaxia de rejeição de transplante hepático no Estado de São Paulo, e que o TAC é mais frequentemente utilizado com MFS 360 mg. Em 2023, o esquema TAC de liberação imediata + MFS 360 mg foi fornecido a 448 pacientes (14,47%).

HORIZONTE TEMPORAL DA ANÁLISE

Considerando tratar-se de um estudo de custo-minimização, cuja modelagem de tempo em *lifetime* não é usual, segundo as orientações metodológicas para tal modalidade de análise, no presente estudo empregou-se o horizonte de temporal de 1 ano. 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

² Disponível em <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>>. Consulta em 14/06/2024

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

administrada, salientando-se que essas peculiaridades não se caracterizam estados de transição de saúde (51,54).

PERSPECTIVA

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

TAXA DE DESCONTO

A taxa de desconto aplicada é de 5%.

DESFECHOS

Para maior robustez da presente análise foram selecionados 10 desfechos: taxa de sobrevivência em 1, 3 e 5 anos, taxa de recorrência, sobrevida do enxerto, rejeição aguda, episódios de rejeição comprovada por biopsia que requereram tratamento, mortalidade por causas renais ou cardiovasculares, sobrevida do enxerto, perda do enxerto, função renal, taxa de eventos adversos.

7.4 Evidências de efetividade

O TAC foi avaliado em 1496 ensaios clínicos, conforme busca realizada, 11 de junho de 2024, na plataforma Clinical Trials, sendo que 158 destes envolviam a imunossupressão de pacientes submetidos a transplante hepático.

Os dados da efetividade do esquema de imunossupressão baseado em TAC de liberação prolongada comparados a outros esquemas de IS estão apresentados no Quadro 9.

Quadro 9. Desfechos avaliados.

Desfecho	Resultado de estudos comparando TAC-LI e TAC-LP	Fonte
Mortalidade por causas renais cardiovasculares	Ausência de diferença estatisticamente significativa	Adam <i>et al.</i> (2019) (22)
Eventos adversos	Ausência de diferença estatisticamente significativa	Huang <i>et al.</i> (2019) Bzeizi <i>et al.</i> (2021) (41) **
Sobrevida do enxerto	Ausência de diferença estatisticamente significativa	Adam <i>et al.</i> (2015) (21)
Rejeição aguda	Ausência de diferença estatisticamente significativa	Okumura <i>et al.</i> (2017) (55) Trunecka <i>et al.</i> (2010) (29) Bzeizi <i>et al.</i> (2021) (41)**

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

		Kim <i>et al.</i> (2019) (27) – não inferioridade de TAC AP nas semanas 12 e 24 após TxH em comparação com TAC AI
Função renal	Ausência de diferença estatisticamente significativa	Okumura <i>et al</i> (2017) (55)
	Não inferioridade	Bzeizi <i>et al.</i> (2021) (41)**
		Sanko-Reismer <i>et al.</i> (2012) (56)
Taxa de sobrevivência do paciente em 1, 3 e 5 anos)	Não inferior	Okumura <i>et al.</i> (2017) (55)
		Adam <i>et al.</i> (2015) (21)
		- diferença não significativa na sobrevida no ano 3 (p=0,07)
Episódios de rejeição comprovada por biópsia que requerem tratamento	Ausência de diferença estatisticamente significativa	Trunecka <i>et al.</i> (2010) (29)
Perda de enxerto por rejeição aguda ou crônica e causas cardiovasculares, cerebrovasculares ou renais	Ausência de diferença estatisticamente significativa	Adam <i>et al.</i> (2019) (22); Adam <i>et al.</i> (2015) (21)

Fonte: Autoria própria. Nota: **revisão sistemática.

Uma revisão sistemática com metanálise, publicada em 2021, concluiu que TAC de liberação imediata e TAC de liberação prolongada são comparáveis em termos de eficácia e segurança (41).

ESTRUTURA DO MODELO

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

Neste modelo foram calculados os custos de regimes de imunossupressão de manutenção (> 90 dias após transplante) utilizados por pacientes com transplante hepático. O Quadro 10 apresenta as dosagens utilizadas nos esquemas de imunossupressão avaliados.

Quadro 10. Esquemas de imunossupressão avaliados.

Esquema	TAC Liberação Imediata	TAC Liberação Prolongada
TAC monoterapia	TAC-LI 0,1mg/kg/dia	TAC-LP 0,1mg/kg/dia

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

TAC + MFS	TAC-LI 0,1/kg/dia + MFS 720 mg/dia	TAC-LP 0,1 mg/kg/dia + MFS 720 mg/dia
-----------	------------------------------------	---------------------------------------

Fonte: Autoria própria.

QUANTIFICAÇÃO E VALORAÇÃO DE RECURSOS

A quantificação dos recursos necessários para a profilaxia de rejeição de transplante hepático, em esquemas baseados em TAC, foi realizada a partir das recomendações do PCDT de imunossupressão em transplante hepático, publicado na Portaria nº 4 de 22 de junho de 2017 (9).

A dosagem necessária utilizada nos esquemas de imunossupressão foi calculada para um paciente hipotético, adulto, com 70 quilos. Assim, em caso de monoterapia, é necessário o uso de 7 mg/dia (7 comprimidos de 1mg) de TAC de liberação imediata e de 5-7 mg/dia de TAC de liberação prolongada. Para fins de avaliação econômica considerou-se que os pacientes serão tratados com a apresentação de 1 mg, recebendo diariamente 7 comprimidos. Em caso de associação com MFS, além das mesmas dosagens de TAC, os pacientes utilizam 720 mg/dia de MFS. Entretanto, as doses do TAC podem ser reduzidas quando utilizado em combinação com MFS, e consequentemente, ocorre redução da ocorrência de nefrotoxicidade (9,57).

Adverte-se que na prática clínica as dosagens utilizadas nos esquemas de imunossupressão variam de acordo com as especificidades do paciente, o tempo de transplante, o nível de concentração sanguínea do imunossupressor e resposta imunológica (57). Além disto, as doses de cada fármaco podem ser alteradas para diminuir efeitos adversos e oportunizar o bloqueio da ativação imune (9).

Custo com medicamentos

Os preços dos medicamentos foram extraídos em bancos de dados administrativos mantidos pelo Ministério da Saúde, a saber: SIGTAP; Banco de Preços em Saúde (BPS) (58), sendo utilizado o último preço médio ponderado das compras públicas realizadas entre 11-12-2022 a 11/06/2024; Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do DATASUS.

Tabela 3. Preços dos imunossupressores.

Imunossupressor	Código SIGTAP	Código BPS	Preço BPS**	Preço Máximo para Venda ao Governo	Preço da última compra
MFS 360 MG	0604320078	BR0448577	R\$ 1,11		R\$ 4,15
TAC 1MG	0604340060	BR0268098	R\$ 1,96	R\$ 10,607	R\$ 1,10

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

TAC 5MG	0604340079	BR0268097	R\$ 22,18	R\$ 53,038	R\$ 20,76
TAC-LP 5MG *	Não	BR0462015	R\$ 23,54	R\$ 53,038	R\$ 14,78
TAC-LP 1MG *	Não	BR0462016	R\$ 2,79	R\$ 10,607	R\$ 1,44

Fontes: Banco de Preços em Saúde (BPS), Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, e OPM do SUS (SIGTAP).

A Tabela 4 apresenta o custo anual com imunossupressores dos esquemas de imunossupressão avaliados.

Tabela 4. Custo anual com imunossupressores em transplante hepático.

Custos anuais	Qtde anual	TAC-LI + MFS	TAC-LI monoterapia	TAC-LP + MFS	TAC-LP monoterapia
TAC-LI– 1 mg	2555	R\$ 5.007,80	R\$ 5.007,80		
MFS 360 mg	730	R\$ 810,30		R\$ 810,30	
TAC-LP 1 mg	2555			R\$ 7.120,45	R\$ 7.129,45
Custo total		R\$ 5.818,10	R\$ 5.007,80	R\$7.938,75	R\$ 7.129,45

Fonte: Autoria própria.

Exames laboratoriais e de imagem

O monitoramento dos níveis sanguíneos dos medicamentos é vital para o manejo dos pacientes após o transplante. Em pacientes pós-transplante hepático é rotina padrão a realização de exames para averiguar o nível sérico dos imunossupressores TAC, everolimo, sirolimo e ciclosporina. Outros exames hematológicos são realizados periodicamente. Entretanto, a Portaria 4/2017 não elenca os exames de monitoramento e a sua periodicidade. 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, que preconiza a realização trimestral de exames laboratoriais de acompanhamento de pacientes com transplante hepático.

Os preços dos exames foram extraídos do SIGTAP (59) e estão apresentados nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Mensuração de custos com exames laboratoriais.

Exame	Código	Preço Unitário	Custo anual
Hemoglobina	02.02.02.030-4	R\$ 1,53	R\$ 6,12
Hemograma completo	02.02.02.038-0	R\$ 4,11	R\$ 16,44

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

Plaquetas	02.02.02.002-9	R\$ 2,73	R\$ 10,92
Dosagem de glicose	02.02.01.047-3	R\$ 1,85	R\$ 7,40
Colesterol total	02.02.01.029-5	R\$ 1,85	R\$ 7,40
HDL	02.02.01.027-9	R\$ 1,85	R\$ 7,40
Triglicerídeos	02.02.01.067-8	R\$ 1,85	R\$ 7,40
Sódio	02.02.01.063-5	R\$ 1,85	R\$ 7,40
Potássio	02.02.01.060-0	R\$ 1,85	R\$ 7,40
AST	02.02.01.064-3	R\$ 2,01	R\$ 8,04
ALT	02.02.01.065-1	R\$ 2,01	R\$ 8,04
Fosfatase alcalina	02.02.01.042-2	R\$ 2,01	R\$ 8,04
Nível sérico do fármaco	05.01.08.005-8/010-4/004-0	R\$ 52,33	R\$ 209,32
Total			R\$ 311,32

Fonte: Autoria própria.

Tabela 6. Mensuração de custos com exames de imagem.

Exames de imagem	Código	Valor Unitário	Qtde anual	TAC LI	TAC-LP
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

Fonte: Autoria própria.

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 foi considera-se que os pacientes serão acompanhados trimestralmente. O

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

custo anual do acompanhamento de pacientes (código 05.06.01.011-2) é de R\$540,00 para todos os esquemas de imunossupressão avaliados.

7.5 Resultados

A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** 7 apresenta o custo anual por paciente dos e esquemas de imunossupressão baseados em TAC para profilaxia de rejeição de transplante hepático, em pacientes adultos, na fase de manutenção.

Tabela 7. Custo anual de esquemas de imunossupressão baseados em tacrolimo.

Esquema	TAC -LI	TAC-LP
TAC + MFS		
Medicamentos	R\$ 5.818,10	R\$ 7.938,75
Exames de imagem	R\$ 697,81	R\$ 697,81
Consultas de acompanhamento	R\$ 540,00	R\$ 540,00
Exames laboratoriais	R\$ 311,32	R\$ 311,32
Custo total	R\$ 7.367,23	R\$ 9.487,88
TAC monoterapia		
Medicamentos	R\$ 5.007,80	R\$ 7.128,45
Exames de imagem	R\$ 697,81	R\$ 697,81
Consultas de acompanhamento	R\$ 540,00	R\$ 540,00
Exames laboratoriais	R\$ 311,32	R\$ 311,32
Custo total	R\$ 6.556,93	R\$ 8.677,58
Custo incremental		R\$ 2.120,65

Fonte: Autoria própria.

Os resultados mostram que os esquemas de imunossupressão baseados em TAC de liberação prolongada são mais onerosos do que aqueles baseados em TAC de liberação imediata. O custo anual dos esquemas de imunossupressão baseados nas duas formulações de TAC variou entre R\$ 5.007,30 e R\$ 7.938,75. O custo incremental dos esquemas de imunossupressão baseados em TAC de liberação prolongada é de R\$ 2.120,65/ano ou R\$ 176,72/mês.

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

7.6 Análise de sensibilidade

Para avaliar a robustez dos resultados foi realizada análise de sensibilidade multivariada. Foram criados cinco cenários hipotéticos, nos quais a dosagem, componentes do esquema, e o preço das duas formulações do TAC são alterados.

No cenário 1 considera-se que o preço das duas formulações de TAC 1mg é igual ao valor pago na última compra (PUC). No cenário 2 é suposto que as duas formulações do TAC 1 mg seriam adquiridas pelo preço máximo de venda ao governo (PMVG). No cenário 3 supõe-se que os pacientes utilizariam diariamente 1 comprimido de TAC 5 mg e 1 dois comprimidos de TAC 1 mg e que o custo das duas formulações seria igual ao PUC registrada no Banco de Preços em Saúde em 21/06/2024. No cenário 4, mantém-se a dosagem de 7 comprimidos de 1 mg, já para o TAC-LP é suposto a utilização de 1 comprimido de 5 mg e 2 comprimidos de 2 mg, ambas formulações seriam adquiridas pelo PUC. No cenário 5 a dosagem de TAC corresponde à necessária a pacientes com 100 quilos e que os dois fármacos seriam adquiridos por PUC. **A Erro! Fonte de referência não encontrada.8** apresenta os resultados da análise de sensibilidade.

Tabela 8. Resultados da análise de sensibilidade.

Cenário	Custo TAC-LP	Custo inc. anual	Custo inc. mensal
Cenário 1: TAC-LI 1 mg x 7 vs TAC-LP 1 mg x 7, PUC ambos	R\$ 3.679,20	R\$ 868,70	R\$ 72,39
Cenário 2: TAC-LI 1 mg x 7 vs TAC-LP 1 mg x 7, PMVG ambos	R\$ 27.101,40	zero	zero
Cenário 3: TAC-LI 5 mg x 1 + TAC-LI 1 mg x 2, vs e TAC-LP 5 mg x1 + TAC-LP 1mg x2, PC e PUC	R\$ 6.445,90	R\$ 1.438,10	R\$ 119,84
Cenário 4: TAC-LI 1 mg x 7 vs TAC-LP 1 mg x 7, PC e PUC	R\$ 3.679,20	(-)R\$ 1.328,60	-R\$ 110,72
Cenário 5: TAC-LI 5 mg x 2 vs TAC-LP 5 mg x 2, PUC ambos, paciente de 100 quilos	R\$ 10.789,40	(-)R\$ 4.365,40	-R\$ 363,78

Legenda: TAC: tacrolimo; LI: liberação imediata, LP: liberação prolongada. PMVG: preço máximo de venda ao governo; PUC: preço da última compra, PC: preço médio de compra no BPS.

Fonte: Autoria própria.

Os cenários sugerem que caso o preço de TAC de liberação imediata e de liberação prolongada mantenham iguais ao preço pago na última compra pode haver redução do custo total de R\$3.449,25/paciente/ano, com custo incremental de R\$868,70 em relação ao TAC de liberação imediata. Já o cenário 2 indica que não há diferença de custo entre os dois esquemas

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

se as duas formulações forem vendidas por PMVG. Os cenários 3 e 5 mostram que o uso da apresentação de 5 mg torna mais dispendioso o tratamento, alcançado a cifra de R\$10.789,40 para pacientes com 100 quilos. Entretanto, caso as duas formulações sejam adquiridas por PUC, o tratamento com TAC de liberação prolongada custa menos R\$4.365,40 em relação ao de liberação imediata. O cenário 4 mostra que o tratamento com TAC de liberação prolongada pode ser menos dispendioso (-R\$1.328,60) do que o com o de liberação imediata se o seu PUC for mantido.

O Erro! Fonte de referência não encontrada.11 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 11. Resumo das características do estudo de avaliação econômica.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO
1. Tipo de estudo	Custo-minimização
2. Tecnologia/intervenção	Tacrolimo de Liberação Prolongada
3. Comparador	Tacrolimo de Liberação Imediata
4. População-alvo	Pacientes adultos submetidos à transplante hepático
5. Desfechos avaliados	Sobrevida global, taxa de mortalidade, taxa de recorrência, sobrevida livre de recorrência, sobrevida do enxerto, taxa de eventos adversos, e qualidade de vida.
6. Horizonte temporal	1 ano
7. Taxa de desconto	5%
8. Perspectiva	SUS
9. Modelo	Custo-minimização
10. Tipos de custos	Diretos: medicamentos, exames e acompanhamento
11. Origem dos dados econômicos	Custos diretos obtidos do SIGTAP/SUS e Banco de Preços em Saúde.
12. Origem dos dados de efetividade	Literatura médica
13. Razão de custo-efetividade incremental	R\$2.120,65/ano ou R\$176,11/mês
14. Análise de sensibilidade	Univariada. Número de cenários: 5
15. Resultado das análises de sensibilidade	O custo incremental da nova tecnologia varia entre (-) R\$4.365,40 e R\$868,70/paciente/ano.

Fonte: Autoria própria.

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

7.7 Análise de impacto orçamentário

A presente análise de impacto orçamentário (AIO) tem como objetivo avaliar o impacto financeiro da incorporação do TAC de liberação prolongada no SUS, como segunda linha de tratamento na profilaxia de rejeição em pacientes com transplante hepático.

PERSPECTIVA DA ANÁLISE

Neste estudo de AIO do TAC de liberação prolongada, os custos foram mensurados sob a perspectiva do SUS.

HORIZONTE TEMPORAL DA ANÁLISE

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

POPULAÇÃO ELEGÍVEL

A população do TAC de liberação prolongada é composta por pacientes com transplante hepático, com histórico de não-adesão ao tratamento com imunossupressores.

Estima-se que a população elegível ao tratamento com TAC de liberação prolongada é de 4.958 pacientes. Esta estimativa foi realizada baseada em dados do Sistema de Informações Ambulatoriais, através do método Apriori (descrito no Anexo 2). Desta forma, identificou-se que, em São Paulo, 6201 pacientes com transplante hepático utilizaram imunossupressores, em 2023, e que o TAC, de liberação imediata de 1 mg e 5 mg, foi fornecido para 3.471 (55,97%) pacientes. Na extrapolação, considerou-se que São Paulo faz 30% dos transplantes, assim estima-se que 35.434 indivíduos com transplante hepático utilizem imunossupressores no Brasil e que 55,97% desses utilizam TAC. Depois, estabeleceu-se que o TAC de liberação prolongada será utilizado, como segunda linha, apenas por pacientes com histórico de não-aderência (NA) ao tratamento imunossupressor. NA pode ser definida como alterações do esquema de medicamentos prescritos suficientes para influenciar negativamente o seu efeito (60). São exemplos de tais alterações: doses perdidas de medicamentos, ingestão de doses extras, redução de doses, interrupção temporária dos medicamentos, tempo variável de ingestão (61).

No Brasil, os estudos sobre a NA no seguimento pós-transplante ainda são incipientes. Três estudos realizados no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, no Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais e no Hospital Universitário Walter Cantídio mensuraram a taxa de prevalência de não-adesão em 49%, 38,7%, 47,6%, respectivamente, em pacientes com transplante hepático (62-64). Entretanto, estudos

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

internacionais obtiveram uma taxa de NA entre 3% e 47% (65,66), ou seja, 25% em média. Assim, no presente estudo considerou que a taxa de prevalência de NA é de 25% nos pacientes que utilizam TAC, o que resultou na estimativa de 4.958 utilizadores.

A projeção da taxa de crescimento da população é calculada pelo Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia (IBGE). A **Erro! Fonte de referência não encontrada.**9 apresenta o número de pacientes estimado no horizonte temporal de cinco anos.

Tabela 9. Número estimado de pacientes.

Ano	2024	2.025	2.026	2.027	2.028
N. Estimado de Pacientes	4.958	4.989	5.018	5.073	5.098
Taxa de crescimento da população	-	0,62%	0,59%	0,56%	0,53%

Fonte: Autoria própria.

DESCRIÇÃO DO CENÁRIO DE REFERÊNCIA

No cenário de referência, os pacientes com transplante hepático recebem dois esquemas de imunossupressão. O esquema 1 é a monoterapia de TAC de liberação imediata 1 mg utilizado por 75% dos pacientes com transplante hepático que utilizam TAC e o esquema 2, composto pela associação de TAC 1 mg com MFS 360 mg, é o segundo mais utilizado, e, para fins de avaliação, representa aqui os demais 39 esquemas baseados em TAC utilizados no SUS (Tabela 10).

Tabela 10. Combinações medicamentosas na imunossupressão de transplante hepático – São Paulo - 2023.

Esquema de imunossupressão fornecido	N. de pacientes
Tacrolimo 1 mg	2528
Tacrolimo 1mg, Tacrolimo 5 mg	81
Tacrolimo 1 mg, Tacrolimo 5 mg, Micofenolato de sódio 360	21
Tacrolimo 1mg, Tacrolimo 5 mg, Micofenolato de sódio 180 mg e Micofenolato de sódio 360 mg	2
Tacrolimo 1mg, Tacrolimo 5 mg, Micofenolato de sódio 360 mg e Micofenolato de mofetila 500 mg	1
Tacrolimo 1 mg, Tacrolimo 5 mg, Everolimo 1 mg	1
Tacrolimo 1mg, Micofenolato de sódio 360 mg	387
Tacrolimo 1mg, Micofenolato de sódio 180 mg	62
Tacrolimo 1mg, Everolimo 1mg	63

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

Tacrolimo 1 mg, Everolimo 0,75 mg	6
Tacrolimo 1 mg, Everolimo 0,5mg	21
Tacrolimo 1mg, Sirolimo 1 mg	5
Tacrolimo 1 mg, Micofenolato de mofetila 500 mg	28
Tacrolimo 1mg, Azatioprina 50 mg	10
Tacrolimo 1 mg, Ciclosporina 100 mg	1
Tacrolimo 1 mg, Micofenolato de sódio 180 mg, Micofenolato de sódio 360 mg	8
Tacrolimo 1 mg, Micofenolato de sódio 360 mg, Everolimo 1mg	8
Tacrolimo 1mg, Micofenolato de sódio 360 mg, Everolimo 0,5 mg	4
Tacrolimo 1 mg, Everolimo 0,5 mg, Everolimo 1 mg	2
Tacrolimo 1 mg, Everolimo 0,5 mg, Micofenolato de sódio 360 mg	4
Tacrolimo 1mg, Everolimo 0,5 mg, Micofenolato de sódio 180mg	2
Tacrolimo 1 mg, Azatioprina 50 mg, Micofenolato de sódio 360 mg	2
Tacrolimo 1mg, Micofenolato de mofetila 500 mg, Sirolimo 1 mg	2
Tacrolimo 1mg, Micofenolato de mofetila 500 mg, Micofenolato de sódio 360 mg	1
Tacrolimo 1mg, Ciclosporina 50 mg, Micofenolato de sódio 360 mg	1
Tacrolimo 1mg, Micofenolato de sódio 360 mg, Sirolimo 1 mg	1
Tacrolimo 1mg, Sirolimo 1 mg, Micofenolato de sódio 180 mg	1

Fonte: Autoria, a partir de dados do SIA.

O custo anual ponderado do cenário de referência é de R\$6.759,51, sendo que o esquema 1 custa R\$6,556,63 e o esquema 2 tem custo de R\$7.367,23. O **Erro! Fonte de referência não encontrada.**¹² apresenta o cenário de referência para o ano 1.

Quadro 12. Cenário de referência - ano 1.

Ano 1	
Número estimado de pacientes	4958
Custo cenário por indivíduo/ano – R\$	
Esquema 1: TAC 1 mg - monoterapia	R\$ 6.556,63
Esquema 2: TAC 1 mg + MFS 360 mg	R\$7.367,23
Custo ponderado	R\$6.759,01
Impacto Orçamentário Bruto	R\$ 33.513.625,79

Legenda: TAC: tacrolimo; LI: liberação imediata, LP: liberação prolongada, MFS: micofenolato de sódio.

Fonte: Autoria própria.

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

No cenário de referência estima-se que o atendimento de 4.958 pacientes tem impacto orçamentário de R\$ 33.513.625,79.

DESCRIÇÃO DOS CENÁRIOS ALTERNATIVOS

Os cenários alternativos foram construídos considerando diferentes padrões de incorporação nos cinco anos subsequentes à incorporação do TAC de liberação prolongada na imunossupressão de pacientes com transplante hepático. A **Erro! Fonte de referência não encontrada.11** apresenta a composição de três cenários alternativos de difusão das formulações de TAC.

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

Descrição dos cenários	TAC-LP + MFS % Nova droga	TAC-LP monoterapia % Nova droga	TAC-LI monoterapia % esquema 1	TAC-LI + MFS % esquema 2
Cenário de referência	0%	0%	75%	25%
Cenário alternativo 1	25%	50%	15%	10%
Cenário alternativo 2	10%	40%	40%	10%
Cenário alternativo 3	15%	70%	10%	5%

Legenda: TAC: tacrolimo; LI: liberação imediata, LP: liberação prolongada, MFS: micofenolato de sódio.

Fonte: Autoria própria.

A **Erro! Fonte de referência não encontrada.12** apresenta a taxa de incorporação esperada da incorporação do TAC de liberação prolongada.

Tabela 12. Taxa de incorporação das tecnologias avaliadas.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Taxa de Incorporação	80%	90%	95%	100%	100%
<i>Market share</i>					
TAC-LP + MFS	20%	23%	24%	25%	25%
TAC-LP monoterapia	40%	45%	48%	50%	70%
TAC-LI + MFS	16%	13%	12%	10%	2%
TAC-LI monoterapia	24%	20%	17%	15%	3%

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

Total de Market Share	100%	100%	100%	100%	100%
------------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Legenda: TAC: tacrolimo; LI: liberação imediata, LP: liberação prolongada, MFS: micofenolato de sódio.

Fonte: Autoria própria.

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 preço médio ponderado das compras públicas realizadas entre 11/12/2022 e 11/06/2024.

Tabela 13. Custo anual da profilaxia de rejeição de transplante hepático em esquemas baseados em TAC, em R\$.

Esquema	TAC-LI	TAC-LP
TAC + MFS		
Medicamentos	R\$ 5.818,10	R\$ 7.938,75
Exames de imagem	R\$ 697,81	R\$ 697,81
Consultas de acompanhamento	R\$ 540,00	R\$ 540,00
Exames laboratoriais	R\$ 311,32	R\$ 311,32
Custo total	R\$ 7.367,23	R\$ 9.487,88
TAC monoterapia		
Medicamentos	R\$ 5.007,80	R\$ 7.128,45
Exames de imagem	R\$ 697,81	R\$ 697,81
Consultas de acompanhamento	R\$ 540,00	R\$ 540,00
Exames laboratoriais	R\$ 311,32	R\$ 311,32
Custo total	R\$ 6.556,93	R\$ 8.677,58

Legenda: TAC: tacrolimo; LI: liberação imediata, LP: liberação prolongada, MFS: micofenolato de sódio.

Fonte: Autoria própria.

O custo mensal dos esquemas de imunossupressão baseados em TAC de liberação prolongada é R\$8.677,58, em monoterapia, e R\$9.487,88 no esquema com associação de MFS de 360 mg. **Erro! Fonte de referência não encontrada.**¹⁴ apresenta o custo esperado por paciente em cada cenário simulado. De modo geral, ocorre redução do custo esperado por paciente se intensifica ao longo do tempo.

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

Tabela 14. Custo do tratamento por cenário - PACIENTE, r\$.

Custo do tratamento por paciente	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário de Referência	6.759,51	6.759,51	6.759,51	6.759,51	6.759,51
Cenário 1	8.121,03	8.276,03	8.353,52	8.431,02	8.790,33
Cenário 2	7.567,25	8.353,52	7.726,30	7.779,32	7.779,32
Cenário 3	8.182,64	8.352,09	8.436,82	8.521,54	8.521,54

Fonte: Autoria própria.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO

Apresentação do impacto orçamentário por cenário

A **Erro! Fonte de referência não encontrada.**15 apresenta o impacto orçamentário para os cinco primeiros anos após a ampliação de uso do TAC de liberação prolongada no SUS, em diferentes padrões de uso das tecnologias.

Tabela 15. Impacto orçamentário da ampliação de uso do TAC de liberação prolongada, por ano e cenário (r\$).

Impacto Orç. Bruto	Cenário Referência	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3
Ano 1	R\$ 33.513.625,79	R\$ 40.264.056,82	R\$ 37.518.425,50	R\$ 40.569.529,12
Ano 2	R\$ 33.721.410,27	R\$ 41.286.934,90	R\$ 38.280.008,27	R\$ 41.666.408,36
Ano 3	R\$ 33.920.366,59	R\$ 41.919.429,33	R\$ 38.771.905,04	R\$ 42.337.408,03
Ano 4	R\$ 34.291.105,34	R\$ 42.770.747,37	R\$ 39.464.622,06	R\$ 43.229.957,16
Ano 5	R\$ 34.462.560,87	R\$ 44.816.481,53	R\$ 39.661.945,17	R\$ 43.446.106,94
IO Bruto	R\$ 169.909.068,86	R\$ 211.057.649,95	R\$ 193.696.906,05	R\$ 211.249.409,61
IO incremental		R\$ 41.148.581,09	R\$ 23.787.837,19	R\$ 41.340.340,75
IO incremental anual		R\$ 8.229.716,22	R\$ 4.757.567,44	R\$ 8.268.068,15

Fonte: Autoria própria.

No cenário de referência, o tratamento de 4.958 pacientes custa, em 5 anos, R\$169,9 milhões, considerando o custo anual médio por paciente de R\$6.759,51. O cenário 2, que estima que o *market share* a monoterapia de TAC de liberação imediata será igual à de liberação prolongada (40%), proporcionando um impacto orçamentário de R\$23,7 milhões ao longo de cinco anos, em relação ao cenário de referência.

Apresentação do impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência

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

Na **Erro! Fonte de referência não encontrada**.16 apresenta o impacto orçamentário incremental esperado em cada cenário em relação ao cenário de referência, nos cinco primeiros anos de ampliação de uso do TAC de liberação prolongada.

Tabela 16. Impacto orçamentário incremental por ano e cenário, R\$.

Ano	Cenário 1 vs Cenário de referência	Cenário 2 vs Cenário de referência	Cenário 3 vs Cenário de referência
1	R\$ 6.750.431,03	R\$ 4.004.799,71	R\$ 7.055.903,33
2	R\$ 7.565.524,63	R\$ 4.558.598,00	R\$ 7.944.998,09
3	R\$ 7.999.062,74	R\$ 4.851.538,45	R\$ 8.417.041,44
4	R\$ 8.479.642,03	R\$ 5.173.516,72	R\$ 8.938.851,81
5	R\$ 10.353.920,66	R\$ 5.199.384,30	R\$ 8.983.546,07
Total	R\$ 41.148.581,09	R\$ 23.787.837,19	R\$ 41.340.340,75

Fonte: Autoria própria.

No cenário 1, em cinco anos, a ampliação de uso do TAC de liberação prolongada pode gerar um impacto orçamentário incremental entre R\$23,7 milhões e R\$41,3 milhões, ou seja, um gasto adicional de até 24% em relação ao cenário de referência.

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 para os valores de PMVG, R\$ 34,48 e R\$ 34,93, respectivamente. No cenário 2 ocorre aumento de preço apenas do sirolimo de R \$29,71 para R \$34,93 (PMVG).

Para avaliar a robustez dos resultados foi realizada análise de sensibilidade multivariada. Foram criados quatro cenários hipotéticos, nos quais a dosagem, componentes do esquema, e o preço das duas formulações do TAC são alterados.

No cenário 1 considera-se que o preço das duas formulações de TAC 1mg é igual ao valor pago na última compra (PUC). No cenário 2 é suposto que as duas formulações do TAC 1 mg seriam adquiridas pelo PMVG. No cenário 3 supõe-se que os pacientes utilizariam diariamente 1 comprimido de TAC de liberação prolongada 5 mg e dois comprimidos de 1 mg ou 7 comprimidos de TAC de liberação imediata, e que as duas apresentações de TAC de liberação prolongada seriam adquiridas pelo valor PUC. No cenário 4, mantém-se a dosagem de 7 comprimidos de 1 mg, já para o TAC liberação prolongada é suposto a utilização de 1 comprimido de 5 mg e 2 comprimidos de 2 mg, ambas formulações e apresentações seriam adquiridas pelo PUC. A Tabela 17 apresenta o impacto orçamentário incremental em cada cenário, considerando distintos padrões de uso das tecnologias.

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

Cenário 3: mantém PC de TAC-LI 1 mg x 7 vs TAC-LP 1 mg x 2 + TAC-LP 5 mg x 1 adquiridos pelo PUC

Tabela 17. Resultado da análise de sensibilidade – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO incremental.

Cenário	Cenário de market share 1	Cenário de market share 2	Cenário de market share 3
Cenário 1: TAC-LI 1 mg x 7 vs TAC-LP 1 mg x 7			
Preços: TAC-LI 1 mg - R\$1,10 e TAC-LP - R\$20,76	R\$ 17.905.029,15	R\$ 9.143.192,36	R\$ 16.444.444,54
Cenário 2: TAC-LI 1 mg x 7 vs TAC-LP 1 mg x 7			
TAC-LI 1 mg – R\$10,61 e TAC-LP 1 mg – R\$10,61	Zero	Zero	Zero
Cenário 3: TAC-LI 1 mg x 7 vs TAC-LP 1 mg x 2 + TAC-LP 5mg x 1			
TAC-LI 1 mg - R\$1,96, TAC-LP 1 mg - R\$1,44, TAC-LP 5 mg- R\$14,78	R\$ 28.476.440,53	R\$ 15.803.730,53	R\$ 27.767.359,43
Cenário 4: TAC-LI 1mg x7 vs TAC-LP 1 mg x 7			
TAC-LI 1 mg - R\$1,96 e TAC-LP 1 mg - R\$1,44	-R\$ 22.889.776,29	-R\$ 16.559.653,67	-R\$ 27.250.393,71

Legenda: TAC: tacrolimo; LI: liberação imediata, LP: liberação prolongada.

Fonte: Autoria própria.

Os esquemas de imunossupressão TAC de liberação prolongada podem ter um impacto orçamentário incremental entre (-) R\$27,2 milhões e R\$28,4 milhões. Assumindo que o PMVG seja praticado simultaneamente nas compras das duas formulações e apresentações do TAC não haverá diferença de impacto orçamentário. Entretanto, as informações do BPS mostram que o valor pago nas compras públicas realizadas no período analisado está abaixo do PMVG. A utilização da apresentação de TAC 5 mg aumenta o impacto orçamentário, como observa-se no cenário 3, no qual é empregada apresentação de TAC 5 mg e reduzida a dosagem de TAC 1 mg para dois comprimidos/dia e mantido o preço pago na última compra (cenário 3). Entretanto, em 2023, o TAC de 5 mg foi fornecido para apenas 3,51% dos pacientes com transplante hepático. Assim, recomenda-se que a apresentação de 5 mg seja fornecida com cautela para manter a eficiência no gasto público.

A presente avaliação foi conduzida para mensurar o impacto orçamentário da incorporação do TAC de liberação prolongada como segunda linha de tratamento para pacientes com transplante hepático com histórico de não-adesão ao tratamento. O TAC é o

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

imunossupressor mais utilizado no SUS, pois é o mais recomendado em diretrizes internacionais pelos seus efeitos na manutenção do enxerto e sobrevida dos pacientes. Uma das principais causas de perda de enxerto é a não-adesão ao tratamento. A taxa de retransplante hepático é desconhecida no Brasil. Entretanto, a literatura mostra que a taxa de retransplante varia entre 3% e 15% (67-69). Considerando que tais taxas seriam realizados, anualmente, entre 61 e 324 retransplantes de fígado, no Brasil. Caso a incorporação do TAC de liberação prolongada contribua para a adesão ao tratamento e evite 10% dos retransplantes de fígado, os custos que poderiam ser evitados são estimados entre R\$ 2,8 milhões e R\$ 42,3 milhões em cinco anos, pois o custo médio de transplante hepático no SUS é de R\$ 96.061,16 (45).

Com bases nos resultados da AIO que mostra que:

- o cenário 4 apontou possibilidade de economia de até R\$ 27 milhões, em cinco anos;
- o cenário 1 tem custo incremental de R\$ 17 milhões, em cinco anos;
- os custos potencialmente evitados são R\$ 2,8 milhões e R\$ 42,3 milhões, em cinco anos;
- no cenário 1 o custo incremental por paciente, no ano 1, varia entre R\$ 306,97 e R\$ 610,35 entre perda do enxerto e novo transplante,

Considera-se que a incorporação do TAC de liberação prolongada amplia o arsenal terapêutico e pode trazer benefícios econômicos ao SUS. Entretanto, dado aos valores atuais das apresentações de TAC de 5 mg é necessário cautela no seu fornecimento.

8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O Nats realizou busca sobre a recomendação de utilização de TAC de liberação prolongada 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) (70), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (71), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (72), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (73).

- NICE e CADTH: não foi identificada recomendação sobre a utilização do TAC na indicação proposta.

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

- SMC: a tecnologia está aceita para uso para profilaxia de rejeição de transplante em receptores adultos de aloenxerto de rim ou fígado e tratamento de rejeição de aloenxerto resistente ao tratamento com outros medicamentos imunossupressores em pacientes adultos.
- PBAC: o tratamento deve estar sob a supervisão e direção de uma unidade de transplante, e deve incluir iniciação, estabilização e revisão da terapia, conforme necessário.

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 **tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático**. 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:

- (1) 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* (1);
- (2) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Transplant rejection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))* (2).

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 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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 (3-5).

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** (Sirolimo - imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático durante a infância).

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

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 (2-5). 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 compreende 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 (2). 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

No Brasil, o TAC de liberação imediata é atualmente utilizado no SUS para a imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático. O presente relatório avaliou a ampliação do uso da formulação de liberação prolongada para essa mesma indicação.

Foram incluídos 11 estudos fornecendo evidências sobre a eficácia, segurança e adesão relacionadas ao uso do TAC de liberação prolongada, com qualidade de evidência considerada

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

baixa para o desfecho de taxa de rejeição, sobrevida e segurança, segundo o método GRADE. Embora alguns estudos observacionais sugiram melhora na sobrevida de enxerto e de paciente com o uso do TAC de liberação prolongada, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em metanálise quanto à taxa de rejeição, e os perfis de segurança foram considerados semelhantes. A adesão ao tratamento mostrou-se maior em alguns estudos após a conversão para TAC de liberação prolongada, possivelmente relacionada à posologia mais conveniente (uma vez ao dia).

A análise econômica demonstrou que o esquema baseado em TAC de liberação prolongada apresenta custo superior em relação ao TAC de liberação imediata, com custo incremental de R\$ 2.120,65 por paciente ao ano. Na análise de impacto orçamentário, em cinco anos, a ampliação do uso do TAC de liberação prolongada pode gerar um acréscimo de despesa de até R\$ 23,7 milhões em relação ao cenário de referência. A análise de sensibilidade reforça a robustez do impacto, mantendo a tendência de aumento de custo em todos os cenários simulados.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 44/2025 esteve aberta durante o período de 06/05/2025 a 15/05/2025 e recebeu uma inscrição.

O participante informou que reside em São Paulo e que não possui qualquer vínculo com a indústria. Relatou que é aposentado e possui convênio privado de saúde. Passou por consulta com profissional médico e após a prescrição do medicamento analisado, realizou a compra em drogaria.

Durante sua fala, destacou alguns aspectos do seu processo saúde-doença. No ano de 1994, foi diagnosticado com Hepatite C. Em 1999, após sentir fortes dores abdominais, recebeu um diagnóstico de cirrose de último grau (grau 4). Iniciou o tratamento fazendo uso de interferon adicionado com ribavirina, que não estavam incorporados no SUS naquele período. No ano de 2014, seu quadro clínico foi agravado devido à ascite (acúmulo de líquido dentro do abdômen), encefalopatia (doença que altera o funcionamento ou a estrutura do cérebro), inchaços e emagrecimento em decorrência da evolução da hepatite C, sendo submetido à cirurgia de transplante de fígado pelo SUS.

Quanto à terapia indicada após o transplante, não pôde continuar com uso do interferon peguilado, utilizado anteriormente para hepatite C, somente com a ribavirina. A partir de 2015, com os medicamentos de ação direta (interferon livre), foi possível negatar o vírus da doença.

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

Após o transplante, o tratamento antirrejeição foi iniciado com o tacrolimo de liberação imediata (1 mg), em uso até o momento.

Em sua apresentação, o participante também relatou os eventos adversos percebidos durante o tratamento. Decorridos oito anos de transplante (2022), informou que apresenta reações dermatológicas, como múltiplos pontos de queratose na pele (alterações na pele com o surgimento de bolinhas avermelhadas ou esbranquiçadas) tratados com crioterapia, uma técnica que utiliza o frio com fins terapêuticos; remoção de múltiplos cânceres in situ (cujas células permaneciam confinadas no local que foram originadas), e câncer basocelular (um tipo de câncer de pele) no nariz, retirado por cirurgia. Além disso, no ano de 2024, após sofrer intensa dor de cabeça, foi feito bloqueio do nervo esfenopalatino (um nervo que fica na face). Em 2025, com 11 anos de uso do tacrolimo de ação imediata, refere ter desenvolvido psoríase (pequenas feridas) nos membros inferiores. Sobre essa reação, destaca que ela aconteceu aproximadamente cinco anos antes do transplante, e agora, reapareceu. Quanto ao seu monitoramento, por uso do tacrolimo, o nível de ureia fica sempre acima da referência. Sobre outras comorbidades, informa ter artrose e osteonecrose, mas as associa à idade.

Compreende que a adesão é um fator de extrema importância para o tratamento. Compartilhou que, esporadicamente, esquece de fazer uso do medicamento, por exemplo, quando estava viajando de férias, ou quando estava dirigindo. Acrescentou que, se fosse dosagem única, facilitaria nessas ocasiões. No entanto, analisa que não recorre ao tacrolimo de liberação prolongada porque teria que custear o medicamento, tendo em vista que ainda não está incorporado no SUS.

O participante foi questionado se identifica dificuldade de adesão entre os colegas com quem convive e que também utilizam o medicamento, considerando que ela pode comprometer de forma significativa o tratamento. Em sua resposta, afirmou que essa é uma preocupação de todos os transplantados e que a responsabilidade de tomar o medicamento aumentou de forma intrínseca. Em sua análise, percebe que a maioria dos usuários tem essa preocupação de tomar o medicamento corretamente, mas, esporadicamente, também relatam esquecimentos. Como a administração do medicamento atualmente ocorre a cada 12 horas, compreende que a meia vida do medicamento é muito importante para o sucesso do tratamento. Acredita que 80% das pessoas não tomam o medicamento corretamente a cada 12 horas, com oscilações nos horários. Desse modo, o tacrolimo de liberação prolongada facilitaria bastante.

Em outra pergunta, foi questionado sobre o conhecimento que possui dos pacientes com quem convive, como quantos já faleceram por perda de enxerto ou tiveram que

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

retransplantar; e quantos transplantaram quando crianças e são adolescentes agora, ou transplantaram na adolescência. O participante disse que não conhece nenhuma criança transplantada que foi a óbito. Mencionou que conheceu uma pessoa adulta que tinha duplo enxerto de rim e faleceu após dois anos, e outra pessoa adulta que faleceu devido à rejeição.

O vídeo da 141ª Reunião Ordinária pode ser acessado aqui: <https://youtu.be/5LhknGeNik4?si=1UmLgoRUI2-yQA44>.

12. DISCUSSÃO DA APRECIÇÃO INICIAL DA CONITEC

Após a apresentação dos dados clínicos e econômicos o Comitê de medicamentos iniciou o debate sobre o tema. Durante a discussão, a origem dos dados de preços foi questionada, sendo esclarecido pelo NATS que os valores foram obtidos do BPS com base em 12 compras da formulação imediata e quatro da prolongada realizadas em 2025. Quanto ao impacto orçamentário, questionou-se se, com preços similares, haveria alteração significativa nos custos, sendo ressaltado que a formulação de liberação prolongada poderia, pelo seu regime posológico simplificado, melhorar a adesão dos pacientes.

Especialistas da área clínica argumentaram que, embora a liberação imediata atenda à maioria dos pacientes, há perfis específicos – como adolescentes – com maior risco de perda do enxerto devido à baixa adesão, para os quais a formulação de liberação prolongada pode ser vantajosa. Membros do comitê enfatizaram que a adesão é um fator multifatorial e sugeriram que a alteração não implicaria na substituição total do mercado atual, mas sim em uma substituição parcial focada em pacientes com problemas de adesão.

No debate econômico, foi notada a importância de atualizar os dados e confirmar os preços e a capacidade produtiva junto ao fabricante, sobretudo considerando o investimento público na produção do tacrolimo de liberação imediata. O voto preliminar, fundamentado na insuficiência de evidências econômicas favoráveis e na relevância da experiência acumulada com a formulação imediata, foi desfavorável à incorporação do tacrolimo de liberação prolongada.

Em síntese, os principais pontos discutidos englobaram a comparação dos esquemas imunossuppressores em termos de custo e adesão, o impacto orçamentário da introdução da formulação de liberação prolongada, a origem e consistência dos dados de preços, a relevância de perfis específicos de pacientes para a adoção da nova formulação e as implicações econômicas e logísticas, resultando em um voto preliminar desfavorável à sua incorporação.

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

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 141ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 05 de junho de 2025, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do Tacrolimo de liberação prolongada para o tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático. O Comitê considerou a necessidade de esclarecimentos adicionais sobre os preços, a capacidade de produção e a possibilidade de uso direcionado para pacientes com baixa adesão.

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. <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. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318813>. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31366455.
6. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, MacInko J. 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).

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

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. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.042>. PMID: 25920086.
11. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet.* 1989 Oct 28;2(8670):1000-4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91014-3](https://doi.org/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 ciclosporin 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 transplantations 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].

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

18. Pfizer Brasil Ltda. Rapamune® - Bula do medicamento. 2023.
19. Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. Prograf XL® - Bula do medicamento. 2024.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
21. Adam R, *et al.* Improved survival in liver transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus in the European Liver Transplant Registry. *Am J Transplant.* 2015 May;15(5):1267-82. doi: 10.1111/ajt.13171. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25703527.
22. Adam R, *et al.* Improved Survival in Liver Transplant Patients Receiving Prolonged-release Tacrolimus-based Immunosuppression in the European Liver Transplant Registry (ELTR): An Extension Study. *Transplantation.* 2019 Sep;103(9):1844-1862. doi: 10.1097/TP.0000000000002700. PMID: 31343568.
23. Beckebaum S, *et al.* Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transpl Int.* 2011 Jul;24(7):666-75. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01254.x. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21466596.
24. Considine A, *et al.* Performance of modified-release tacrolimus after conversion in liver transplant patients indicates potentially favorable outcomes in selected cohorts. *Liver Transpl.* 2015 Jan;21(1):29-37. doi: 10.1002/lt.24022. PMID: 25312292.
25. Dumortier J, Guillaud O, Boillot O. Conversion from twice daily tacrolimus to once daily tacrolimus in long-term stable liver transplant recipients: a single-center experience with 394 patients. *Liver Transpl.* 2013 May;19(5):529-33. doi: 10.1002/lt.23638. PMID: 23483701.
26. Ericzon BG, *et al.* Pharmacokinetics of prolonged-release tacrolimus versus immediate-release tacrolimus in de novo liver transplantation: A randomized phase III substudy. *Clin Transplant.* 2017 Jun;31(6). doi: 10.1111/ctr.12958. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28295581.
27. Kim MS, *et al.* Efficacy and safety of prolonged-release versus immediate-release tacrolimus in de novo liver transplant recipients in South Korea: a randomized open-label phase 4 study (MAPLE). *Korean J Transplant.* 2019 Jun 30;33(2):20-29. doi: 10.4285/jkstn.2019.33.2.20. PMID: 35769149; PMCID: PMC9186832.
28. Marin-Gomez LM, *et al.* Evaluation of clinical safety of conversion to Advagraf therapy in liver transplant recipients: observational study. *Transplant Proc.* 2009 Jul-Aug;41(6):2184-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.085. PMID: 19715867.
29. Trunečka P, *et al.* Tacrolimus Prolonged Release Liver Study Group. Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2010 Oct;10(10):2313-23. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03255.x. Epub 2010 Sep 14. Erratum in: *Am J Transplant.* 2010 Dec;10(12):2730. PMID: 20840481.

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

30. Valente G, Rinaldi L, Sgambato M, Piai G. Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in stable liver transplant patients: effectiveness in a real-world setting. *Transplant Proc.* 2013 Apr;45(3):1273-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.021. PMID: 23622676.
31. Weiler N, *et al.* Tacrolimus effects and side effects after liver transplantation: is there a difference between immediate and extended release? *Transplant Proc.* 2013 Jul-Aug;45(6):2321-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.03.039. PMID: 23953543.
32. Higgins JPT, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343, d5928–d5928 (2011).
33. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, *et al.* ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:4–10.
34. GRADEpro [Internet]. 2024 [citado 28 OUT 2024]. Disponível em: <https://www.gradepro.org/>.
35. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, *et al.* FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot.* 1987;40(9):1249-55.
36. Lee H, Myoung H, Kim SM. Review of two immunosuppressants: tacrolimus and cyclosporine. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2023 Dec 31;49(6):311-23.
37. Verma M, Zaki R, Sadeh J, Knorr JP, Gallagher M, Parsikia A, *et al.* Improved Medication Adherence with the Use of Extended-Release Tacrolimus in Liver Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Transplant.* 2023;2023:7915781.
38. Choi D, Thaker S, West-Thielke P, Elmasri A, Chan C. Evaluating the conversion to extended-release tacrolimus from immediate-release tacrolimus in liver transplant recipients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Aug 1;33(8):1124-8.
39. Patel N, Cook A, Greenhalgh E, Rech MA, Rusinak J, Heinrich L. Overview of extended release tacrolimus in solid organ transplantation. *World J Transplant.* 2016 Mar 24;6(1):144-54.
40. Kim MS, Joh JW, Kim DS, Kim SH, Choi JS, Lee J, *et al.* Efficacy and safety of prolonged-release versus immediate-release tacrolimus in de novo liver transplant recipients in South Korea: a randomized open-label phase 4 study (MAPLE). *Korean J Transplant.* 2019 Jun 30;33(2):20-9.
41. Bzeizi KI, Albenmoussa A, Shawkat AM, Ahmed Z, Alabbad S, Al-hamoudi W, *et al.* Efficacy and safety of once daily tacrolimus compared to twice daily tacrolimus after liver transplantation. *World J Hepatol.* 2021 Mar 27;13(3):375-83.
42. Adam R, Karam V, Cailliez V, Trunečka P, Samuel D, Tisone G, *et al.* Improved Survival in Liver Transplant Patients Receiving Prolonged-release Tacrolimus-based Immunosuppression in the European Liver Transplant Registry (ELTR): An Extension Study. *Transplantation.* 2019 Sep;103(9):1844-62.
43. García González M, Pera Madrazo C, Bernardos Rodríguez Á, Gómez Gutiérrez M, Herrero JI, Mir Pallardó J, *et al.* An open, randomized, multicenter clinical trial of oral tacrolimus in liver

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

allograft transplantation: A comparison of dual vs. triple drug therapy. *Liver Transplantation*. 2005;11(5):515-24.

44. Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero-Misas M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 31;3(3):CD011639.

45. 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>.

46. 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.

47. 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&tIng=pt

48. 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.

49. Moosburner S, Sauer IM, Förster F, Winklmann T, Gassner JMGV, Ritschl PV, *et al*. Early Allograft Dysfunction Increases Hospital Associated Costs After Liver Transplantation-A Propensity Score–Matched Analysis. *Hepatology Communications*. 2021 Mar;5(3):526.

50. Kaplan A, Aby ES, Rosenblatt R. Liver transplant at all costs. *Liver Transplantation*. 2023 Jun;29(6):568.

51. Muduma G, Odeyemi I, Pollock RF. Evaluating the Cost-Effectiveness of Prolonged-Release Tacrolimus Relative to Immediate-Release Tacrolimus in Liver Transplant Patients Based on Data from Routine Clinical Practice. *Drugs - Real World Outcomes*. 2016 Mar 1;3(1):61-8.

52. Muduma G, Odeyemi I, Pollock RF. A cost-utility analysis of prolonged-release tacrolimus relative to immediate-release tacrolimus and ciclosporin in liver transplant recipients in the UK. *Journal of Medical Economics*. 2016 Oct 2;19(10):995-1002.

53. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de preços de medicamentos. 2024.

54. Ravaioli M, Neri F, Lazzarotto T, Bertuzzo VR, Di Gioia P, Stacchini G, *et al*. Immunosuppression Modifications Based on an Immune Response Assay: Results of a Randomized, Controlled Trial. *Transplantation*. 2015 Aug;99(8):1625-32.

55. Okumura Y, Noda T, Eguchi H, Iwagami Y, Yamada D, Asaoka T, *et al*. Short- and Long-term Outcomes of De Novo Liver Transplant Patients Treated With Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus. *Transplantation Direct*. 2017 Sep;3(9):e207.

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

56. Sańko-Resmer J, Boillot O, Wolf P, Thorburn D. Renal function, efficacy and safety postconversion from twice- to once-daily tacrolimus in stable liver recipients: an open-label multicenter study. *Transplant International*. 2012;25(3):283-93.
57. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salamé E, Pageaux G, *et al*. Reduced-Dose Tacrolimus with Mycophenolate Mofetil vs. Standard-Dose Tacrolimus in Liver Transplantation: A Randomized Study. *American Journal of Transplantation*. 2011 May 1;11(5):965-76.
58. Brasil. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. [cited 2021 Oct 28]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
59. Brasil. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2021. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
60. Fine RN, Becker Y, Geest SD, Eisen H, Ettenger R, Evans R, *et al*. Nonadherence Consensus Conference Summary Report. *American Journal of Transplantation*. 2009 Jan 1;9(1):35-41.
61. Jones LS, Serper M. Medication Non-adherence among Liver Transplant Recipients. *Curr Hepatology Rep*. 2020 Dec 1;19(4):327-36.
62. Oliveira PC de, Paglione HB, Silva VS e, Schirmer J, Roza B de A. Mensuração da não-adesão aos medicamentos imunossupressores em receptores de transplante de fígado. *Acta paul enferm*. 2019 Jul 29;32:319-26.
63. Lima AA de. Adesão ao tratamento imunossupressor em pacientes submetidos ao transplante de fígado. 2019 Mar 13 [cited 2024 Sep 27]; Available from: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/30648>
64. Bastos KX, Accioly GA, Arrais PSD. Adesão ao tratamento imunossupressor: avaliação comparativa entre diferentes fases do pós-transplante hepático. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2023 Aug 3;23(8):e13320.
65. Burra P, Germani G, Gnoato F, Lazzaro S, Russo FP, Cillo U, *et al*. Adherence in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. 2011;17(7):760-70.
66. Colmenero J, Gastaca M, Martínez-Alarcón L, Soria C, Lázaro E, Plasencia I. Risk Factors for Non-Adherence to Medication for Liver Transplant Patients: An Umbrella Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024 Jan;13(8):2348.
67. Aktas H, Emiroglu R. A rising necessity: Liver retransplantation: A single center experience. *Ann Med Res*. 2021;28(5):1019.
68. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Delvart V, Castaing D, Adam R, *et al*. Decision for Retransplantation of the Liver. *Ann Surg*. 2002 Dec;236(6):713-21.
69. Salimi J, Jafarian A, Fakhar N, Ramandi A, Behzadi M, Moeni A, *et al*. Study of re-transplantation and prognosis in liver transplant center in Iran. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2021;14(3):237-42.
70. NICE - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>. Acessado em 15 de outubro de 2024.

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

71. SMC - Scottish Medicines Consortium [Internet]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>. Acessado em 15 de outubro de 2024.

72. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>. Acessado em 15 de outubro de 2024.

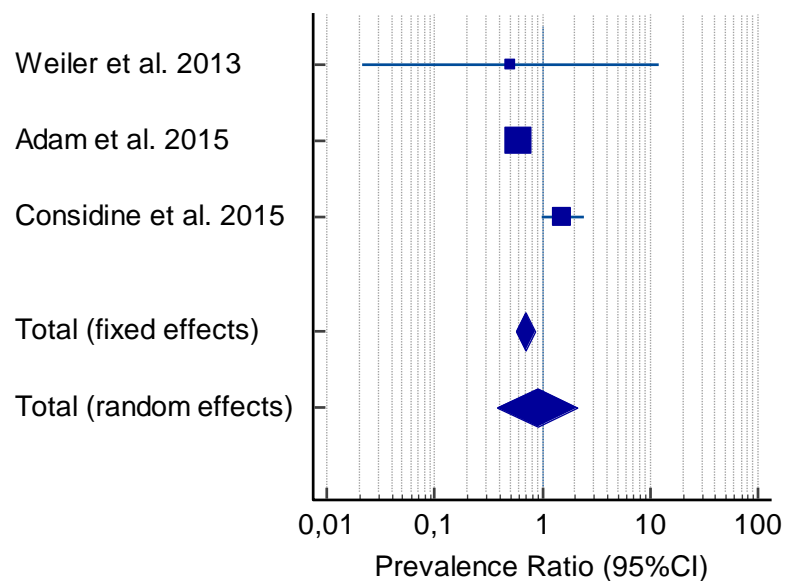
73. PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [Internet]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/participants/pbac><https://www.cadth.ca/>. Acessado em 15 de outubro de 2024.

Relatório preliminar

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

ANEXO

Figura 3. Análise de sensibilidade dos estudos observacionais para o desfecho taxa de rejeição. Retirando o estudo de Dumortier *et al.* 2013



Estudo/ano	TC - LP	TC - LN	RP	IC95%	z	P	Peso (%)	
							Fixed	Random
Weiler et al. 2013	0/24	1/37	0,50	0,02 a 11,95			0,45	6,46
Adam et al. 2015	63/528	768/3839	0,57	0,47 a 0,76			77,33	48,88
Considine et al. 2015	56/129	17/60	1,53	0,98 a 2,40			22,22	44,66
Total (fixed effects)	119/681	786/3936	0,7	0,57 a 0,86	-3,341	0,001	100,00	100,00

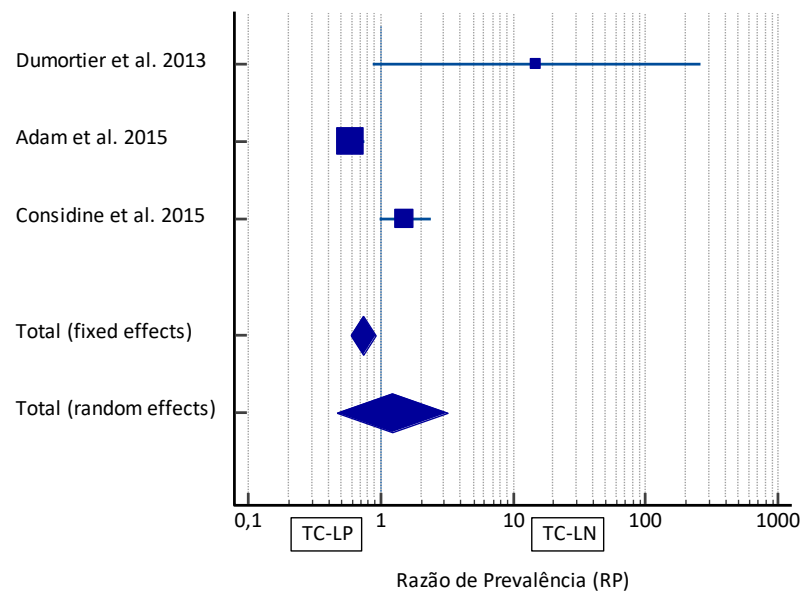
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Total (random effects)	119/681	786/3936	0,90	0,38 a 2,12	-0,242	0,809	100,00	100,00
------------------------	---------	----------	------	-------------	--------	-------	--------	--------

Teste para heterogeneidade

Q	13,5; p = 0,0012
I ² (inconsistency)	85,18% (95% CI for I ² : 56,34 to 94,97)

Retirando Weiler et al. 2013.



Estudo/ano	TC - LP	TC - LN	RP	IC95%	z	Peso (%)
------------	---------	---------	----	-------	---	----------

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

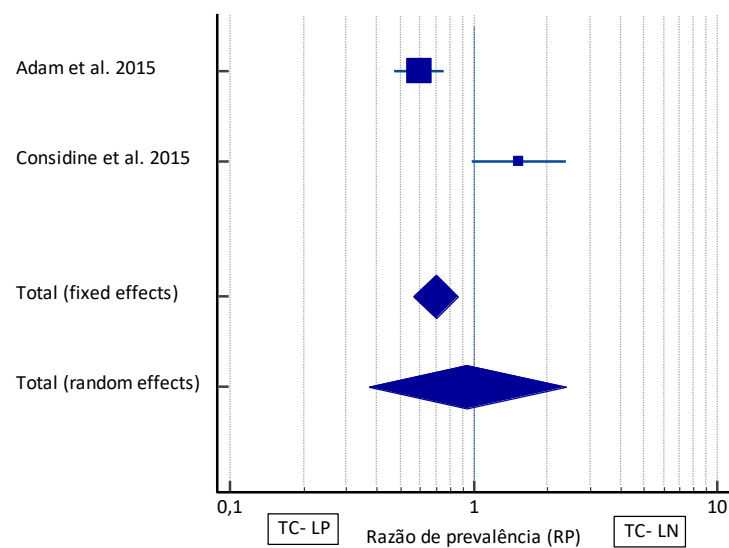
						Fixed	Random
Dumortier et al. 2013	7/197	0/197	15,0	0,86 a 260,87		0,55	9,33
Adam et al. 2015	63/528	768/3839	0,56	0,47 a 0,76		77,25	46,89
Considine et al. 2015	56/129	17/60	1,56	0,98 a 2,39		22,20	43,78
Total (fixed effects)	126/854	785/4096	0,73	0,59 a 0,90	-2,918	100,00	100,00
Total (random effects)	126/854	785/4096	1,218	0,46 a 3,21	0,398	100,00	100,00

Teste para heterogeneidade

Q	17,5157; p = 0,0002
I ² (inconsistency)	88,58% (IC95%: 68,47% a 95,87%)

Retirando Weiler *et al.* 2013 e Dumortier *et al.* 2013.

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



Estudo/ano	TC - LP	TC - LN	RP	IC95%	P	Peso (%)	
						Fixed	Random
Adam et al. 2015	63/528	768/3839	0,59	0,47 a 0,76		77,68	52,06
Considine et al. 2015	56/129	17/60	1,53	0,98 a 2,40		22,32	47,94
Total (fixed effects)	119/657	785/3899	0,70	0,57 a 0,86	0,001	100,00	100,00
Total (random effects)	119/657	785/3899	0,94	0,37 to 2,38	0,892	100,00	100,00

Teste para heterogeneidade

Q	13,4435; p = 0,0002
---	---------------------

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

I^2 (inconsistency) 92,56% (IC95%: 74,88% a 97,8%)

Figura 4. Análise do risco de viés segundo o Rob 2.0.

<u>Estudo avaliado</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Viés Geral</u>		
Kim <i>et al.</i> , 2019	Tacrolimo de liberação prolongada	Tacrolimo de liberação imediata	Sobrevida	<div>-</div>	<div>!</div>	<div>+</div>	<div>+</div>	<div>+</div>	<div>-</div>	<div>+</div> Baixo risco	
Kim <i>et al.</i> , 2019	Tacrolimo de liberação prolongada	Tacrolimo de liberação imediata	Adesão ao tratamento	<div>-</div>	<div>!</div>	<div>+</div>	<div>+</div>	<div>+</div>	<div>-</div>	<div>!</div> Algumas preocupações	
Kim <i>et al.</i> , 2019	Tacrolimo de liberação prolongada	Tacrolimo de liberação imediata	Segurança	<div>-</div>	<div>!</div>	<div>+</div>	<div>+</div>	<div>+</div>	<div>-</div>	<div>-</div> Alto risco	
										D1	Processo de randomização

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

**Estudo
avaliado**

Experimental

Comparador

Desfecho

D1

D2

D3

D4

D5

Viés Geral

Ericzon *et al.*,
2017

Tacrolimo de
liberação
prolongada

Tacrolimo de
liberação imediata

Nível sérico



Desvio das
intervenção
pretendidas
Dados
faltantes do
desfecho
Mensuração
do desfecho
Seleção do
resultado
reportado

Baixo risco



Algumas
preocupações



Alto risco

D1

Processo de
randomização
Desvio das

D2

intervenção
pretendidas
Dados

D3

faltantes do
desfecho

D4

Mensuração
do desfecho
Seleção do

D5

resultado
reportado

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

<u>Estudo avaliado</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Viés Geral</u>		
Trunečka <i>et al.</i> , 2010	Tacrolimo de liberação prolongada	Tacrolimo de liberação imediata	Taxa de Rejeição	<div>+</div>	<div>!</div>	<div>+</div>	<div>!</div>	<div>+</div>	<div>!</div>	<div>+</div> Baixo risco	
			Sobrevida	<div>+</div>	<div>!</div>	<div>+</div>	<div>!</div>	<div>+</div>	<div>!</div> <div>!</div> Algumas preocupações		
			Segurança	<div>+</div>	<div>!</div>	<div>+</div>	<div>!</div>	<div>+</div>	<div>!</div> <div>-</div> Alto risco		
										D1	Processo de randomização
										D2	Desvio das intervenções pretendidas
										D3	Dados faltantes do desfecho
										D4	Mensuração do desfecho
										D5	Seleção do resultado reportado

Fonte: Autoria própria.

Quadro 13. Análise do risco de viés segundo o ROBINS-I.

Desfecho	Estudo	Viés devido a confusão	Viés de seleção dos participantes para o estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Viés devido a dados faltantes	Viés de mensuração dos desfechos	Viés na seleção do resultado reportado	Viés geral
Sobrevida	Adam <i>et al.</i> , 2015	Moderado	Moderado	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado	Moderado	Moderado
	Adam <i>et al.</i> , 2019	Moderado	Moderado	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado	Moderado	Moderado
Adesão	Beckebaum <i>et al.</i> , 2011	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Moderado

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

	Valente <i>et al.</i> , 2013	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Moderado
Segurança	Beckebaum <i>et al.</i> , 2011	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
	Dumortier <i>et al.</i> , 2013	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
	Marin-Gomez <i>et al.</i> , 2009	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
	Weiler <i>et al.</i> , 2013	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Taxa de rejeição	Adam <i>et al.</i> , 2015	Moderado	Moderado	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado	Moderado	Moderado
	Considine <i>et al.</i> , 2015	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
	Dumortier <i>et al.</i> , 2013	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
	Weiler <i>et al.</i> , 2013	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado

Fonte: Autoria própria.

METODOLOGIA

A determinação do número de pacientes com transplante hepático que utilizam a tecnologia avaliada, bem como a detecção dos fármacos utilizados nos esquemas de imunossupressão, foram realizadas a partir de levantamento de dados no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), mantido pelo DATASUS.

Os dados utilizados foram extraídos via webscrapping da página do Datasus <<<https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>>> , tratados e analisados nos softwares R e Python através do algoritmo Apriori (39) para determinar os imunossupressores que são fornecidos simultaneamente aos pacientes com transplante hepático (CID: T864 e Z944), em São Paulo, no ano de 2023.

O algoritmo Apriori é um método de mineração de dados que tem sido amplamente utilizado para determinar as combinações de produtos adquiridos ou utilizados por um consumidor ou paciente (40,41). De modo geral, o algoritmo Apriori é utilizado para detectar relações entre os produtos em grandes bancos de dados (39,42). No presente estudo, cada imunossupressor foi considerado um item. Todas as autorizações de fornecimento realizadas no período em análise foram agrupadas por paciente e tratadas como uma transação.

O Quadro 14 apresenta os parâmetros utilizados na mineração dos dados para identificar o número de pacientes que utilizam a tecnologia avaliada no presente estudo.

Quadro 14. Parâmetros utilizados na mineração de dados.

Base de dados analisada	Sistema de Informações Ambulatoriais. Subsistema: AM Laudo de Medicamentos
CID-10 da população selecionada:	pacientes com CID: T864 e Z944
Local:	Estado de São Paulo
Período analisado	01/01/2023 a 31/12/2023
Fármacos selecionados (código e descrição):	17 fármacos: "0604340060", # - TACROLIMO 1 MG (POR CAPSULA) "0604340079", # - TACROLIMO 5 MG (POR CAPSULA) "0603080219" , # - TACROLIMO 5 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA) "0603080200" , # - TACROLIMO 1 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA) "0604320051" , # - MICOFENOLATO DE MOFETILA 500 MG (POR COMPRIMIDO) "0604320078" , # - MICOFENOLATO DE SODIO 360 MG (POR COMPRIMIDO) "0604320060" , # - MICOFENOLATO DE SODIO 180 MG (POR COMPRIMIDO) "0604320086" , # - SIROLIMO 1 MG (POR DRAGEA) "0604320094" , # - SIROLIMO 2 MG (POR DRAGEA) "0604530013" , # - AZATIOPRINA 50 MG (POR COMPRIMIDO) "0604320035" , # - EVEROLIMO 1 MG (POR COMPRIMIDO)

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

	"0604320019", # - EVEROLIMO 0,5 MG (POR COMPRIMIDO) "0604320027", # - EVEROLIMO 0,75 MG (POR COMPRIMIDO) "0604340010", #- CICLOSPORINA 10 MG (POR CAPSULA) "0604340028", # - CICLOSPORINA 25 MG (POR CAPSULA) "0604340036", # CICLOSPORINA 50 MG (POR CAPSULA) "0604340044" # CICLOSPORINA 100 MG (POR CAPSULA)
Softwares utilizados	R e Python
Pacotes utilizados:	Microdatasus, arules, apriori

Fonte: Autoria própria.

RESULTADOS

Estatísticas descritivas

Conforme apresentado na **Erro! Fonte de referência não encontrada.8**, no período analisado foram identificadas 12.872.427 observações de autorização de fornecimento de medicamentos em São Paulo, no ano de 2023, dos quais 57.062 eram de imunossuppressores autorizados para 6.201 pacientes com transplante hepático, com idade média de 52,7 anos. As autorizações de fornecimento de imunossuppressores foram realizadas em 531 unidades de saúde. O número médio de pacientes que receberam imunossuppressores foi 4.604. Em média, os pacientes receberam 1,6 imunossuppressores (mínimo=1 e máximo=5).

Tabela 18. Estatísticas descritivas.

N. de registros inicial	12.872.427 registros
N. de registros com CID selecionados	Z944 – 56.129 registros T864-1.146 registros 57.062 registros
N. de registros selecionados que atenderam critério de inclusão	
N. de pacientes que receberam os fármacos selecionados no ano	6.201 pacientes
N. de pacientes que utilizam tacrolimo de liberação imediata	TAC 1 mg : 3.253 pacientes TAC 5 mg: 218 pacientes
N. de esquemas identificados	86 esquemas
N. de esquemas com tacrolimo	TAC 1 mg – 27 esquemas TAC 5 mg: 13 esquemas

Fonte: Autoria própria, a partir de dados do SIA.

A **Erro! Fonte de referência não encontrada.9** apresenta o número de pacientes que receberam do SUS imunossuppressores para profilaxia de rejeição de transplante hepático, no ano de 2023, no Estado de São Paulo.

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

Tabela 19. Número de pacientes com transplante de fígado que receberam imunossupressores no estado de São Paulo, por fármaco, 2023.

Fármaco	Nº de pacientes em 2023
AZATRIOPINA 50 MG	28
CICLOSPORINA 100 MG	48
CICLOSPORINA 25 MG	131
CICLOSPORINA 50 MG	91
EVEROLIMO 0,5 MG	244
EVEROLIMO 0,75 MG	18
EVEROLIMO 1 MG	403
MICOFENOLATO DE SÓDIO 180 MG	442
MICOFENOLATO DE SÓDIO 360 MG	2205
MICOFENOLATO DE MOFETILA F 500MG	185
SIROLIMO 1 MG	77
TACROLIMO DE LIBERAÇÃO IMEDIATA 1MG	3253
TACROLIMO DE LIBERAÇÃO IMEDIATA 5MG	218

Fonte: Elaboração própria, a partir de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais.

Regimes de imunossupressão identificados

O algoritmo Apriori identificou 86 regimes de imunossupressão. O tacrolimo de 1 mg foi o imunossupressor mais utilizado em São Paulo, sendo fornecido para 3.253 (52,4%) pacientes, em 27 tipos de regimes, entre os quais destaca-se a monoterapia, utilizada em 2.528 (75,13%) pacientes. Os esquemas de imunossupressão baseados em tacrolimo de 1 mg, isto é, em associação com outros imunossupressores, foram utilizados por 725 pacientes, sendo que 106 pacientes fizeram uso concomitante de TAC-LI de 1 mg e 5 mg e 440 pacientes o utilizaram adicionalmente o micofenolato de sódio (MFS) 360 mg.

Os resultados do Apriori indicaram que: a) 13,4% dos pacientes que utilizaram {tac 1mg} também usaram {mfs 360}; b) os pacientes que consumiram {tac 1mg} têm 92% de chances de usar {tac 5 mg}; c) que 3.253 (52,45%) dos pacientes utilizam TAC 1 mg em monoterapia ou politerapia; c) que 218 (3,5%) dos pacientes utilizaram TAC 5 mg.

Por sua vez, o MFS 360 mg ocupa o segundo lugar na lista de imunossupressores mais utilizados no SUS, sendo fornecido para 2.205 pacientes, dos quais 1.552 utilizaram-no em

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

monoterapia e 653 em associação com outros imunossupressores. As combinações do TAC 1 mg mais frequentes foram com MFS 360 (n: 440), TAC 5 mg (n:106), e EVL 1 mg (n: 73).

Já o tacrolimo de 5 mg foi utilizado por 218 (3,51%) pacientes, desses 80 utilizaram-no em monoterapia, 81 em associação com TAC-LI de 1 mg, 25 em associação com TAC-LI de 1 mg e outros imunossupressores, e 32 em associação com micofenolato de sódio, everolimo, ciclosporina e azatioprina. As combinações mais frequentes do TAC 5 mg foram com TAC 1mg (n:106), e MFS 360 mg (n:47).

Relatório preliminar

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



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136