

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Tacrolímus

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5039250		30 cápsulas de libertação prolongada doseadas a 0,5 mg	
5039276	Advagraf	30 cápsulas de libertação prolongada doseadas a 1 mg	Astellas Pharma Europe B.V.
5197876		30 cápsulas de libertação prolongada doseadas a 3 mg	
5039334		30 cápsulas de libertação prolongada doseadas a 5 mg	

Data de indeferimento: 29/12/2010

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica - alínea c) do Artigo 118.º do D.L. 176/2006

Medicamento Genérico: Sim  Não

Indicações Terapêuticas à data da avaliação: Profilaxia da rejeição do transplante alogénico de fígado ou rim em receptores adultos. Tratamento da rejeição do transplante alogénico resistente às terapêuticas com outros medicamentos imunossuppressores em doentes adultos.

Classificação Farmacoterapêutica: 16.3 Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores - Imunomoduladores

Código ATC: L04AD02 Tacrolimus

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infomed).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Advagraf é um novo medicamento que não constitui inovação terapêutica significativa, nem possui composição qualitativa idêntica à de outros já comparticipados. Tacrolímus apresenta ligeira vantagem terapêutica em relação ao comparador, a ciclosporina, mas menor segurança.

Advagraf não mostrou vantagem económica pois não tem um custo por tratamento diário inferior ao do comparador.

### 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

Propriedades  
farmacológicas

A nível molecular, os efeitos do tacrolímus parecem ser mediados pela ligação a uma proteína citosólica (FKBP12) que é responsável pela acumulação intracelular do composto. O complexo FKBP12-tacrolímus liga-se de forma específica e competitiva à calcineurina, inibindo-a, conduzindo à inibição cálcio-dependente das vias de transdução do sinal das células T, prevenindo desse modo a transcrição de

	<p>um conjunto distinto de genes de citocina.</p> <p>O tacrolímus é um agente imunossupressor altamente potente e demonstrou a sua actividade tanto em experiências <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i>. Em particular, o tacrolímus inibe a formação de linfócitos citotóxicos que são principalmente responsáveis pela rejeição de transplantes. O tacrolímus suprime a activação das células T e a proliferação das células B induzida pelas células T-Helper, assim como a formação de linfocinas (como as interleuquinas-2, -3 e o interferão <math>\gamma</math>) e a expressão dos receptores da interleuquina-2.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Adequação das apresentações à posologia</b>	<p>Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de Dezembro.</p>
<b>Enquadramento legal</b>	<p>Alínea d) do n.º 2 do artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 118/92, de 25 de Junho.</p>
<b>Comparador seleccionado</b>	<p>Ciclosporina na forma farmacêutica de cápsulas doseadas a 25 mg, 50 mg ou 100 mg, em embalagens de manutenção da terapêutica.</p> <p>De entre os imunomoduladores comparticipados em ambulatório (ciclosporina, everolímus e sirolímus), considerou-se que o comparador mais adequado seria a ciclosporina porque tem indicações terapêuticas semelhantes (o everolímus e o sirolímus são indicados em associação com a ciclosporina, ao contrário do tacrolímus), tem um mecanismo de acção idêntico (ambos são inibidores da calcineurina) e os seus perfis de eficácia (no transplante renal) e segurança são similares.</p>
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>A diferença entre a eficácia de tacrolímus e a de ciclosporina não é significativa (transplante renal). Alguns estudos afirmam que o tacrolímus terá uma eficácia marginalmente superior, mas nenhum deles é sólido metodologicamente.</p> <p>Tacrolímus apresenta menor segurança que a ciclosporina. Tacrolímus causa muito frequentemente hipertensão arterial, apesar de com menor frequência que a ciclosporina. É mais neurotóxico e diabetogénico e as reacções adversas frequentes são graves. Também as interacções são numerosas e eventualmente graves. Há ainda risco acrescido de infecções e de neoplasias. Acresce que a ciclosporina está disponível no mercado já há longos anos, pelo que o seu perfil de segurança é mais conhecido.</p> <p>Quanto à conveniência posológica, atendendo ao tipo de doentes e à situação clínica não haverá diferença significativa entre uma toma diária (no caso de</p>

	tacrolímus) e duas tomas diárias (no caso da ciclosporina). A adesão à terapêutica estará mais dependente de um bom <i>screening</i> inicial dos doentes e ao seu acompanhamento/vigilância. Acresce que o esquecimento de uma toma num regime de duas tomas diárias é menos prejudicial ou adverso que o esquecimento de uma única toma diária.
--	--

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	A comparação entre posologias de tacrolímus e ciclosporina é complicada por causa das diversas doses de indução e de manutenção, que são ajustadas de acordo com a monitorização da concentração daqueles fármacos no sangue total e conforme haja a administração de outros imunomoduladores em associação. Por isso, consideraram-se as doses de manutenção de cada um dos medicamentos: - tacrolímus: 0,07 mg/kg/dia, numa única administração; - ciclosporina: 4 mg/kg/dia, em duas administrações (correspondente à média das doses aconselhadas: 2-6 mg/kg/dia).
<b>Tipo de análise</b>	Análise de minimização de custos
<b>Vantagem económica</b>	O medicamento não mostrou vantagem económica pois não tem um custo por tratamento diário inferior ao do comparador.

### 4. OBSERVAÇÕES

Apesar de o medicamento não estar classificado como MSRM alínea a) do Artigo 118.º do D.L. 176/2006 (uso exclusivo hospitalar), a sua dispensa, caso fosse participado, deveria ocorrer unicamente a nível da farmácia hospitalar, devido ao seu perfil de risco e a necessidade de monitorização dos níveis sanguíneos, assim como para controlo do desperdício. À semelhança de outros imunomoduladores este medicamento seria incluído no Despacho n.º 6818/2004 (profilaxia da rejeição aguda do transplante alogénico).

De notar que o imunomodulador tacrolímus já se encontra actualmente disponível nos hospitais, sendo este pedido relativo apenas à comparticipação pelo SNS no regime de ambulatório.

### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCM do medicamento Advagraf
2. RCM do medicamento Sandimmun Neoral
3. RCM do medicamento Rapamune
4. RCM do medicamento Certican
5. EPAR do medicamento Advagraf de 30/05/2007
6. Alloway, R. et al. Conversion of Stable Kidney Transplant Recipients From a Twice Daily Prograf-Based Regimen to a Once Daily Modified Release Tacrolimus-Based Regimen.

- 
- Transplantation Proceedings, 37, 867-870 (2005). doi:10.1016/j.transproceed.2004.12.222
7. Bunzela, B., Laederach-Hofmann, K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance? A literature overview. Vol. 70, 711-716, No. 5, September 16, 2000.
  8. Alloway, R. et al. Two Years Postconversion from a Prograf-Based Regimen to a Once-Daily Tacrolimus Extended-Release Formulation in Stable Kidney Transplant Recipients. Transplantation, Volume 83, Number 12, June 27, 2007, 1648–1651.
  9. First, M. R., Fitzsimmons, W. E. Modified Release Tacrolimus. Yonsei Medical Journal. Vol. 45, No. 6, pp. 1127-1131, 2004.
  10. Florman, S. Conversion of Stable Liver Transplant Recipients From a Twice-Daily Prograf-Based Regimen to a Once-Daily Modified Release Tacrolimus-Based Regimen. Transplantation Proceedings, 37, 1211–1213 (2005). doi:10.1016/j.transproceed.2004.11.086
  11. First, M. R. Clinical Experience With the New Once-Daily Formulation of Tacrolimus. Ther Drug Monit 2008;30:159–166.
  12. Weng, F. L. *et al.* Race and Electronically Measured Adherence to Immunosuppressive Medications after Deceased Donor Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol 16: 1839–1848, 2005. doi: 10.1681/ASN.2004121059
  13. Webster, A. C. *et al.* Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003961. DOI: 10.1002/14651858.CD003961.pub2
  14. Haddad, E. *et al.* Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005161. DOI: 10.1002/14651858.CD005161.pub2