Ministério da Saúde

infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

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	PVP
5383039	**Tacrolímus Bakuk**	60 cápsulas doseadas a 0,5 mg	Generis Farmacêutica, S.A.	44,55 €
5383062		60 cápsulas doseadas a 1 mg		86,37 €
5383104		30 cápsulas doseadas a 5 mg		182,22 €

Escalão de comparticipação: Regime Geral – 0 %;

Regime Especial – 100 % (Despacho n.º 6818/2004, de 10 de março – Profilaxia da rejeição aguda do transplante alogénico cardíaco, hepático e renal)

Data de Comparticipação: 11/06/2012

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica restrita – alínea c) do artigo 118.º do Decreto-Lei n.º 176/2006.

Medicamento Genérico: Sim ☒ Não ☐

Indicações Terapêuticas à data da avaliação: Profilaxia da rejeição do transplante em receptores de transplante alogénico de fígado, rim ou coração. Tratamento da rejeição do transplante alogénico resistente a tratamento com outros medicamentos imunossupressores.

Classificação Farmacoterapêutica: 16.3 Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores - Imunomodeladores

Código ATC: L04AD02 Tacrolimus

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação actualizada, consultar o Infomed.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Tacrolímus Bakuk 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.

Tacrolímus Bakuk apresenta vantagem económica pois tem um custo diário inferior ao do comparador.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	A nível molecular, os efeitos do tacrolímus parecem ser mediados pela ligação a uma proteína citosólica (FKBP12), 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, impedindo deste modo a transcrição de um conjunto distinto de genes das linfocinas.

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS IQNet EN ISO 9001:2008 SGS

	O tacrolímus é um imunossupressor altamente potente e demonstrou a sua actividade tanto em experiências *in vitro* como *in vivo*. O tacrolímus inibe, especialmente, a formação de linfócitos citotóxicos que são responsáveis sobretudo pela rejeição de transplantes. O tacrolímus suprime a activação das células T e a proliferação das células B dependente das células T-Helper, assim como a formação de linfocinas (como a interleucina-2 e interleucina-3 e o interferão γ) e a expressão dos receptores da interleucina-2. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Adequação das apresentações à posologia	As dosagens de 0,5 mg, 1 mg e 5 mg são consideradas essenciais. A dosagem mais alta é considerada essencial para se obterem as doses habituais no adulto com um menor número de comprimidos, enquanto as dosagens mais baixas são úteis para adequar a posologia O medicamento destina-se exclusivamente à dispensa em farmácia hospitalar, pelo que a falta de uma embalagem teste para a dosagem mais baixa, apesar de prevista pela Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, não é, nesta situação em particular, relevante. Além disso, as posologias que podem envolver a toma de vários comprimidos por dia.
Enquadramento legal	Alínea d) do n.º 2 do artigo 4.º do Anexo I ao Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio. Apesar de este medicamento ser genérico, trata-se de uma substância activa ainda não comparticipada, uma vez que o respectivo medicamento de referência (ou mesmo outros medicamentos com a mesma substância activa) não está comparticipado.
Comparador selecionado	Ciclosporina na forma farmacêutica de cápsulas doseadas a 25 mg, 50 mg ou 100 mg. 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.
Valor terapêutico acrescentado	A diferença entre a eficácia de tacrolímus e a de ciclosporina não é significativa

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS
NP EN ISO 9001:2008
SGS

	(transplante renal). Alguns estudos afirmam que o tacrolímus terá uma eficácia marginalmente superior, mas nenhum deles é sólido metodologicamente. 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 estar disponível no mercado já há longos anos, pelo que o seu perfil de segurança é mais conhecido. Tacrolímus terá apenas vantagens marginais em relação à ciclosporina. O seu perfil de risco e a necessidade de monitorização dos níveis sanguíneos aconselham a sua cedência em farmácia hospitalar. Em conclusão, tacrolímus apresenta vantagem terapêutica marginal em relação ao comparador, a ciclosporina.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Foram consideradas as doses de manutenção equiefectivas: 0,07 mg/Kg/dia de tacrolímus *vs.* 4 mg/Kg/dia (média de 2-6 mg/Kg/dia).
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	Tacrolímus Bakuk apresenta vantagem económica pois tem um custo diário, considerando a dose de manutenção, inferior ao do comparador.

4. OBSERVAÇÕES

Apesar de o medicamento não estar classificado como MSRM alínea a) do Artigo 118.º do Decreto-Lei n.º 176/2006 (uso exclusivo hospitalar), a sua dispensa, caso fosse comparticipado, deveria ocorrer unicamente a nível da farmácia hospitalar, devido ao seu perfil de risco e à 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 (em farmácia hospitalar).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCM do medicamento Tacrolímus Bakuk
2. RCM do medicamento Advagraf (medicamento de referência)
3. RCM do medicamento Sandimmun Neoral

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS IQNet EN ISO 9001:2008 SGS

4. RCM do medicamento Rapamune
5. RCM do medicamento Certican
6. EPAR do medicamento Advagraf de 30/05/2007
7. 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
8. 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.
9. 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.
10. First, M. R., Fitzsimmons, W. E. Modified Release Tacrolimus. Yonsei Medical Journal. Vol. 45, No. 6, pp. 1127-1131, 2004.
11. 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
12. First, M. R. Clinical Experience With the New Once-Daily Formulation of Tacrolimus. Ther Drug Monit 2008; 30:159–166.
13. 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
14. 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
15. 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

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS
NP EN ISO 9001:2008
SGS