

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 26/2017**

**Belatacepte para profilaxia de rejeição
de órgãos em pacientes que recebem
transplante de rim**

**Belo Horizonte
Agosto - 2017**

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



2017. CCATES.

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 área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Wallace Breno Barbosa
Mestre em Medicamentos e
Assistência
Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Nulojix[®] (belatacepte).

Indicação na bula: profilaxia de rejeição de órgãos em pacientes adultos que recebem um transplante de rim.⁽¹⁷⁾

- Uso em combinação com indução de basiliximabe, micofenolato de mofetila e corticosteroides.⁽¹⁷⁾

Pergunta: belatacepte é eficaz e seguro para profilaxia de rejeição de órgãos em pacientes que recebem transplante de rim?

Evidências: foram incluídos um ensaio clínico randomizado com duração de 84 meses e uma revisão sistemática com metanálise, que avaliaram o belatacepte para profilaxia de rejeição de órgãos em pacientes adultos com transplante de rim, frente aos inibidores de calcineurina, ciclosporina (no ensaio clínico e na revisão sistemática) e/ou tacrolimo (na revisão sistemática). De acordo com o ensaio clínico, uma redução de 43% no risco de óbito ou perda de enxerto foi observada para os regimes de belatacepte mais intensivo e menos intensivo em comparação com o regime de ciclosporina. Em ambos os estudos, belatacepte apresentou melhor função do enxerto. Até três anos após o transplante, belatacepte e os receptores tratados com inibidores de calcineurina estavam com risco similar de óbito frente aos inibidores da calcineurina, conforme revisão sistemática, e até sete anos após o transplante, as razões de risco de óbito na comparação entre belatacepte (mais intensivo e menos intensivo) e ciclosporina não apresentaram diferenças estatisticamente significante, de acordo com o ensaio clínico. No final de sete anos, as taxas de óbito dos pacientes em uso de belatacepte mais intensivo, belatacepte menos intensivo e ciclosporina foram 9,2%, 8,2% e 14,4% e as estimativas para as taxas de perda de enxerto entre os pacientes foram 4,7%, 5,4% e 9,8%, respectivamente. As razões de risco de perda de enxerto na comparação entre belatacepte (mais intensivo e menos intensivo) não apresentaram diferenças estatisticamente significantes frente à ciclosporina. Já as taxas cumulativas de rejeição aguda comprovada por biópsia

foram de 24,4%, 18,3% e 11,4% com belatacepte mais intensivo, belatacepte menos intensivo e ciclosporina, respectivamente, no ensaio clínico. De acordo com a revisão sistemática, os pacientes tratados com belatacepte apresentaram menor pressão arterial, melhor perfil lipídico (não HDL e triglicérides) e redução na incidência de diabetes em comparação com os pacientes tratados com inibidores da calcineurina. De acordo com o ensaio clínico, as frequências cumulativas de eventos adversos graves para os regimes de belatacepte mais intensivos e menos intensivos e para a ciclosporina foram de 70,8%, 68,6% e 76,0%, respectivamente. As infecções graves foram os eventos adversos mais comuns em cada grupo de tratamento. O ensaio clínico selecionado foi financiado pela indústria que produz o Nulojix[®].

Conclusões: belatacepte é indicado para profilaxia de rejeição de órgãos em pacientes adultos que recebem transplante de rim. Não há evidências de diferença na eficácia entre o belatacepte e os inibidores da calcineurina na prevenção de rejeição aguda, perda de enxerto e óbito em pacientes que receberam transplante renal. No entanto, o tratamento com belatacepte está associado com melhor função do rim transplantado. As infecções graves foram os eventos adversos mais comuns apresentados durante o tratamento dos pacientes com transplante renal, tanto para os que usaram belatacepte quanto para os que usaram ciclosporina. Há recomendações para que o uso do belatacepte seja direcionado para a terapia de manutenção.

CONTEXTO

O transplante renal é uma opção de tratamento para os pacientes com insuficiência renal crônica terminal (IRCT). A doença se caracteriza pela perda lenta, progressiva e irreversível da função dos rins e tem como causas principais a hipertensão arterial e o diabetes *mellitus* (DM). O aumento mundial no número de pessoas com doença renal tem alcançado proporções epidêmicas nas últimas décadas e a sobrevida dos pacientes com IRCT está condicionada à utilização de terapia renal substitutiva (TRS) (hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal).^(1,2)

O transplante renal é considerado a melhor alternativa dentre as TRS. Uma vez que oferece melhor sobrevida e qualidade de vida, pois garante mais liberdade na rotina diária do paciente. Além de ser mais custo-efetivo do que as diálises.³

1-População acometida:

Pacientes com IRCT.

2-Prevalência/Incidência:

No Brasil, a taxa de prevalência de pacientes com IRCT em tratamento dialítico foi de 552 pacientes por milhão da população (pmp). Esta taxa, somada à estimativa dos pacientes com transplante renal funcionante (cerca de 210/pmp) eleva-se para 762/pmp no ano de 2014. Essa última taxa continua inferior a de países como o Chile (1263/pmp), Argentina (836/pmp), de alguns países desenvolvidos da Europa (900-1200/pmp) e também da norte americana (1976/pmp), em 2012. Entretanto, como há grandes variações regionais no Brasil, a taxa das regiões sudeste e sul, por exemplo, deve estar superior a 850/pmp e próxima à dos países desenvolvidos. Aproximadamente 36 mil pacientes (180/pmp) iniciaram tratamento dialítico crônico em 2014. Assim como na prevalência, há grande variação regional nas taxas de incidência (112 a 269/pmp).²

3-Curso da doença:

A doença renal crônica (DRC) possui elevada morbidade e mortalidade e pode ser definida como uma lesão renal decorrente de múltiplas etiologias, que leva à perda progressiva da função dos rins, devido ao desgaste dos néfrons, tanto em função quanto em quantidade.⁴ A diminuição progressiva da função renal, avaliada pela taxa de filtração glomerular (TFG), implica em comprometimento da manutenção do equilíbrio eletrolítico corporal que afeta todos os outros órgãos do corpo.⁵ Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DRC são a presença de DM, hipertensão arterial e história familiar de DRC.⁴ Em 2014, no Brasil, 42% dos pacientes novos tinham doença renal supostamente devido ao diabetes.²

A DRC pode ser classificada em seis estágios, de acordo com os níveis da função renal (Quadro 1). Quando a TFG atinge valores muito baixos, inferiores a 15mL/min/1,73m², constata-se falência funcional renal, ou seja, o estágio mais avançado de perda funcional.⁵ Nessa fase, também chamada de IRCT ou estágio final de doença renal, faz-se necessária a implementação de uma das TRS disponíveis.⁶

Independente da doença causadora, os principais desfechos em pacientes com IRCT são o óbito, principalmente por causas cardiovasculares, e as suas complicações, como anemia, acidose metabólica, alteração do metabolismo mineral e desnutrição e a falência renal, que levam ao comprometimento da qualidade de vida e conseqüente carga social e econômica para toda a sociedade.⁵

Quadro 1- Estadiamento e classificação da doença renal crônica

Estágio	Filtração glomerular (ml/min)	Grau de Insuficiência Renal
0	>90	Grupos de risco para DRC Ausência de Lesão Renal
1	>90	Lesão Renal com Função Renal Normal
2	60-89	Insuficiência Renal leve ou funcional
3	30 - 59	Insuficiência Renal Moderada ou Laboratorial
4	15- 29	IR Severa ou Clínica
5	<15	IR Terminal ou Dialítica

Fonte: Romão Jr, 2004

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Nulojix[®]

2-Princípio ativo: belatacepte

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 101800401. Validade: 03/2022.

Sim, para outra indicação.

Não.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Indicação: profilaxia de rejeição de órgãos em pacientes adultos que recebem um transplante de rim.

- Uso em combinação com indução de basiliximabe, micofenolato de mofetila e corticosteróides.

b) EMA

Sim Não

Indicação: profilaxia da rejeição do enxerto em adultos que recebem transplante renal em combinação com corticosteróides e um ácido micofenólico. Recomenda-se adicionar um antagonista do receptor de interleucina (IL-2) para terapia de indução a este regime baseado em belatacepte.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

Os medicamentos imunossupressores são utilizados como tratamento para evitar rejeição aguda e deterioração da função do enxerto. O tratamento é iniciado antes ou no momento do transplante. A recomendação é utilizar altas doses dos imunossupressores logo após o transplante quando o risco de rejeição aguda é maior e, diminuir a dose ao longo do tratamento de manutenção. Os medicamentos são utilizados em combinação a fim de se conseguir uma imunossupressão suficiente, minimizando a toxicidade associada aos agentes imunossupressores.⁽⁷⁾ Os medicamentos utilizados na terapia de manutenção incluem um inibidor da calcineurina, um agente antiproliferativo e um corticosteroide (Quadro 2).^(7,8)

A utilização dos mTORi - *mammalian target of rapamycin inhibitor* deve ocorrer nas seguintes situações: em substituição aos inibidores de calcineurina nos pacientes com neoplasia, em casos de retransplante, em pacientes previamente acometidos por tumor de Kaposi ou nas raras situações de pacientes com

citomegalia resistente aos antivirais.⁽⁸⁾ De acordo com o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* Ciclosporina+Micofenolato+Prednisona e Tacrolimo+Micofenolato+Prednisona são as estratégias indicada como primeira escolha pelos principais centros transplantadores do mundo.⁽⁷⁾

Quadro 2. Medicamentos utilizados na profilaxia da rejeição de órgãos no transplante renal

Inibidores da Calcineurina	Antimetabólitos	Corticosteróides
ciclosporina e tacrolimo	azatioprina, micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio	prednisona, prednisolona metilprednisolona
mTORi	Medicamentos biológicos	
sirolimo, everolimo	imunoglobulina humana, imunoglobulina (antitimocitária) muromonabe CD3 e basiliximabe	

Fonte: Brasil, 2014.⁽⁸⁾

O principal objetivo desses medicamentos é aumentar a sobrevida do enxerto, reduzindo ao máximo os eventos adversos, uma vez que tais efeitos podem comprometer a adesão ao tratamento, a qualidade de vida dos pacientes e o sucesso do transplante.^(9,10)

2-Genérico

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Segundo a OMS, a dose diária definida (DDD) para o medicamento belatacepte é de 12,5mg⁽¹¹⁾. O preço do tratamento foi estimado considerando a posologia de bula (10mg/kg na indução e 5mg/kg na manutenção), o peso de um adulto de 70kg e os valores disponíveis na Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Preço Máximo

de Venda ao Governo (PMVG), de 04 de agosto de 2017, para os ICMS de 18%¹ e com o imposto desonerado (ICMS de 0%).

Tabela 1. Preço estimado do tratamento com belatacepte

ICMS	Apresentação	Valor (R\$)		
		Unitário	Fase inicial (até 12 semanas, pós-transplante)	Fase manutenção (mensal)
0%	250 MG PO LIOF INJ FA CT + SER PLAST DESC	133,39	2.401,02	266,78
18%		162,68	2.928,24	325,36

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica.

5-Principal objetivo do tratamento:

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

¹ ICMS 18% - AM, AP, BA, CE, MA, MG, PB, PE, PI, PR, RN, RS, SE, SP, TO e RJ.

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 03/08/2017

Pergunta estruturada: belatacepte é eficaz e seguro para profilaxia de rejeição de órgãos em pacientes que recebem transplante de rim?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 03/08/2017

Pergunta estruturada: belatacepte é eficaz e seguro para profilaxia de rejeição de órgãos em pacientes que recebem transplante de rim?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Foram incluídos um ensaio clínico randomizado (ECR) e uma revisão sistemática (RS) com metanálise, que avaliaram o belatacepte para profilaxia de rejeição de órgãos em pacientes adultos que receberam transplante de rim.

Vincenti et al (2016)⁽¹²⁾ realizaram uma continuação de um ECR multicêntrico, que avaliou a eficácia e a segurança do belatacepte frente à ciclosporina, em pacientes adultos que receberam transplante de rim. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente para um grupo de tratamento entre 13 de janeiro de 2006 e 14 de junho de 2007. Dos 666 pacientes submetidos a aleatorização e transplante, foram tratados 660 pacientes; 153 dos 219 pacientes tratados com o regime de belatacepte mais intensivo, 163 dos 226 tratados com o regime de belatacepte menos intensivo e 131 dos 215 tratados com ciclosporina foram seguidos durante o período total de 84 meses. Uma redução de 43% no risco de óbito ou perda de enxerto foi observada para os regimes de belatacepte mais intensivo e menos intensivo em comparação com o regime de ciclosporina (taxa de risco com o regime mais intensivo, 0,57, intervalo de confiança de 95% CI,

0,35 a 0,95; $P = 0,02$, razão de risco com o regime menos intensivo, 0,57; IC 95%, 0,35 a 0,94; $P = 0,02$) no mês 84. Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, as taxas de óbito com belatacepte mais intensivo, belatacepte menos intensivo e ciclosporina no mês 84 foram 9,2%, 8,2% e 14,4%. A razão de risco para a comparação de belatacepte mais intensivo com ciclosporina foi 0,62 (IC 95%, 0,33 a 1,14, $P = 0,11$) e para a comparação de belatacepte menos intensivo com ciclosporina foi 0,55 (IC 95%, 0,30 a 1,04; $P = 0,06$). As estimativas de Kaplan-Meier para as taxas de perda de enxerto entre os pacientes no mês 84 foram 4,7%, 5,4% e 9,8% e as razões de risco foram 0,56 (IC 95%, 0,25 a 1,21; $P = 0,12$) e 0,59 (IC a 95%, 0,28 a 1,25; $P = 0,15$). No mês 84, as taxas cumulativas Kaplan-Meier de rejeição aguda comprovada por biópsia foram de 24,4%, 18,3% e 11,4% com belatacepte mais intensivo, belatacepte menos intensivo e ciclosporina, respectivamente. A TFG média aumentou durante os sete anos com ambos os regimes baseados em belatacepte, mas diminuiu com o regime baseado em ciclosporina. Nos meses de 12, 36, 60 e 84, os valores médios de TFG foram 67,0, 68,9, 70,2 e 70,4ml por minuto por $1,73\text{m}^2$ de área de superfície corporal, respectivamente, com belatacepte mais intensivo e 66,0, 68,9, 70,3, e 72,1ml por minuto por $1,73\text{m}^2$ com belatacepte menos intensivo. Os valores correspondentes para ciclosporina foram 52,5, 48,6, 46,8 e 44,9ml por minuto por $1,73\text{m}^2$. As diferenças estimadas no TFG favoreceram significativamente cada regime de belatacepte sobre a ciclosporina ($P < 0,001$). No mês 84, as frequências cumulativas de eventos adversos graves para os regimes de belatacepte mais intensivos e menos intensivos e para a ciclosporina foram de 70,8%, 68,6% e 76,0%, respectivamente. As infecções graves foram os eventos adversos mais comuns em cada grupo de tratamento. As taxas de incidência cumulativa de infecções graves foram 10,6, 10,7 e 13,3 eventos para cada 100 pessoas de exposição ao tratamento até o mês 84 para pacientes atribuídos aleatoriamente ao regime de belatacepte mais intensivo, belatacepte menos intensivo e ciclosporina, respectivamente, enquanto as taxas de incidência cumulativa para câncer foram de 2,1, 1,8 e 2,6 por 100 anos de vida, respectivamente. Por fim, os autores concluem que em sete anos após o transplante, a sobrevivência do paciente, do enxerto e a TFG médio foram

significativamente maiores com o belatacepte (tanto no regime mais intensivo quanto no regime menos intensivo) do que com a ciclosporina. Este estudo foi financiado pela indústria que produz o Nulojix[®] (belatacepte).

Masson et al (2014)⁽¹³⁾ realizaram uma RS com metanálise, de ECR, que comparou a eficácia relativa do belatacepte *versus* inibidores da calcineurina (CNI) para prevenir a rejeição aguda, a manutenção da função do transplante renal e a prevenção do óbito. Foram incluídos cinco estudos, que relataram dados de um total de 1535 receptores de transplante renal. Dos cinco estudos, três (478 participantes) compararam belatacepte e ciclosporina e dois (43 participantes) compararam belatacepte e tacrolimo. Até três anos após o transplante, belatacepte e os receptores tratados com CNI estavam com risco similar de óbito (4 estudos, 1516 receptores: RR 0,75, IC 95% 0,39 a 1,44), perdendo o transplante renal e retornando para a diálise (4 estudos, 1516 Receptores: RR 0,91, IC 95%: 0,61 a 1,38) e com episódio de rejeição aguda (4 estudos, 1516 receptores: RR 1,56, IC 95%: 0,85 a 2,86). Os receptores de transplante de rim tratados com belatacepte foram 28% menos propensos a cicatrização de rim crônica (3 estudos, 1360 receptores: RR 0,72, IC 95% 0,55 a 0,94; $I^2 = 63\%$) e também apresentaram melhor função do enxerto (taxa de filtração glomerular medida (TFG) (3 estudos, 1083 receptores): 10,89mL/min/1,73m², IC 95%: 4,01 a 17,77; $I^2 = 79\%$) TFG estimado (4 estudos, 1133 receptores): MD 9,96mL/min/1,73m², IC 95%: 3,28 a 16,64; $I^2 = 79\%$) do que os receptores tratados com CNI. A pressão arterial foi menor (sistólica (2 estudos, 658 receptores): MD -7,51mm Hg, 95% IC -10,57 a -4,46; diastólica (2 estudos, 658 receptores): MD -3,07mm Hg, IC 95% -4,83 a -1,31, o perfil lipídico foi melhor (não HDL (3 estudos 1101 receptores): MD -12,25mg/dL, 95% CI -17,93 a -6,57; triglicerídeos (3 estudos 1101 receptores): MD -24,09mg/dL, 95 % CI -44,55 a -3,64; $I^2 = 69\%$), e a incidência de diabetes de novo aparecimento após o transplante foi reduzida em 39% (4 estudos (1049 receptores): RR 0,61, IC 95%: 0,40 a 0,93) entre receptores tratados com belatacepte *versus* CNI. O risco de doenças linfoproliferativas (PTLD) foi semelhante em receptores tratados com belatacepte e CNI (4 estudos, 1516 receptores: RR 2,79, IC 95%: 0,61 a 12,66) e não foi diferente entre os receptores que receberam diferentes doses de

belatacepte (dose alta *versus* baixa: razão de risco Razões (RRR) 1,06, IC 95%: 0,11 a 9,80, teste de diferença = 0,96) ou entre aqueles que eram soronegativos de Epstein Barr em comparação com aqueles que eram soropositivos antes do transplante de rim (Seronegativo *versus* soropositivo; RRR 1,49, IC 95% 0,15 a 14,76, teste de diferença = 0,73). Para os autores, a dose de belatacepte utilizada (alta *versus* baixa), o tipo de rim do doador recebido (critério estendido *versus* padrão) e se o receptor de transplante renal recebeu tacrolimo ou ciclosporina não fez diferença na sobrevivência do transplante renal, na incidência de rejeição aguda ou TFG estimada. Por fim, os autores concluem que belatacepte é uma alternativa válida para a imunossupressão de manutenção; que não há evidências de diferença na eficácia entre o belatacepte e o CNI na prevenção de rejeição aguda, perda de enxerto e óbito, mas que o tratamento com belatacepte está associado a cicatrização renal menos crônica e melhor função de transplante renal. O tratamento com belatacepte também está associado a uma melhor pressão arterial e perfil lipídico e menor incidência de diabetes *versus* tratamento com uma CNI. Os efeitos colaterais importantes (particularmente PTLD) permanecem mal relatados e, portanto, os benefícios e danos relativos ao uso de belatacepte permanecem obscuros. Estudos publicados em longo prazo e totalmente reportados que comparem belatacepte *versus* tacrolimo são necessários.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

Abaixo estão listados os medicamentos indicados para a imunossupressão no transplante renal, de acordo com o PCDT.^(8,14)

Medicamento	Forma farmacêutica	Componente da Assistência Farmacêutica
Prednisona	comprimido	Básico
Prednisolona	solução oral	
Azatioprina	comprimido	Especializado
Ciclosporina	cápsula e solução oral	
Everolimo	comprimido	
Imunoglobulina humana	injetável	
Micofenolato de mofetila	comprimido	
Sirolimo	drágea	
Tacrolimo	cápsula	
Micofenolato de sódio	comprimido	Especializado e procedimento hospitalar
Metilprednisolona	injetável	
Basiliximabe	pó liofilizado para solução injetável	Procedimento hospitalar
Imunoglobulina antitimócito		
Muromonabe		

O SUS também disponibiliza uma série de medicamentos e procedimentos compatíveis com as condutas recomendadas para o tratamento das complicações provenientes da DRC e da TRS, conforme registrado na RENAME⁽¹⁴⁾ e na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).⁽¹⁵⁾

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

☐ NICE

O NICE está revisando o *guidance* intitulado *Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults*, publicado em setembro de 2004, com previsão para publicação desta revisão em outubro de 2017. No *Appraisal Consultation Document*, de 28 de abril de 2017, que antecede a determinação final da avaliação, ou seja, o *guidance* revisado, o NICE recomenda o belatacepte para a terapia de manutenção após transplante renal em adultos. Contudo, o NICE enfatiza que esta recomendação ainda poderá receber alterações, pois ainda não corresponde à determinação final (NICE).⁽¹⁶⁾

☐ CADTH

Não foram encontradas orientações do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) quanto à utilização do belatacepte para a terapia após transplante renal em adultos, em 02 de agosto de 2017.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os medicamentos imunossupressores são utilizados como tratamento para evitar rejeição e comprometimento da função do enxerto. O belatacepte é indicado para profilaxia de rejeição de órgãos em pacientes adultos que recebem transplante de rim. Considerando os estudos selecionados, não há evidências de diferença na eficácia entre o belatacepte e os inibidores da calcineurina na prevenção de rejeição aguda, perda de enxerto e óbito em pacientes que receberam transplante renal. No entanto, o tratamento com belatacepte está associado com melhor função do rim transplantado. O tratamento com belatacepte também está associado a uma melhor pressão arterial, um melhor perfil lipídico e menor incidência de diabetes frente ao tratamento com um inibidor de calcineurina. Os eventos adversos graves apresentaram frequências cumulativas elevadas, tanto com belatacepte quanto com ciclosporina e as infecções graves foram os eventos adversos mais comuns durante o tratamento dos pacientes com transplante de rim. De qualquer forma, tanto os benefícios quanto os danos relativos ao uso belatacepte ainda requerem maiores investigações. Não foi encontrado estudos de longo prazo que avaliassem o uso do belatacepte comparado com tacrolimo em pacientes que receberam transplante renal. Há uma recomendação prévia do NICE para que o belatacepte seja utilizado na terapia de manutenção após transplante de rim em adultos, embora esta recomendação ainda esteja sujeita a reavaliação. Uma vez que a determinação final quanto ao uso do belatacepte está prevista para ser incluída e publicada em seu *guidance* da terapia imunossupressora para transplante renal em adultos no mês de outubro deste ano, 2017.

REFERÊNCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1. Disponível em: <http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf>. Acesso: 03 ago. 2017.
2. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Census 2014. *J Bras Nefrol*. 2016 Mar;38(1):54-61. doi:10.5935/0101-2800.20160009.
3. Machnicki G, Seriai L, Schnitzler MA. Economics of transplantation: a review of the literature. *Transplantation reviews*. 2006 Apr; 20 (2): 61-75. doi: [10.1016/j.trre.2006.05.001](https://doi.org/10.1016/j.trre.2006.05.001).
4. Prefeitura Municipal de São Paulo. Perfil da Doença Renal Crônica O Desafio Brasileiro. São Paulo. 2007. Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/programas/Doenca_Renal_Cronica.pdf>. Acesso em 2013
5. Bastos MG, Bregman R, Kirstajn GM. Doença renal crônica: freqüente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev. Assoc. Med. Bras. São Paulo* 2010; 56(2): 248-253. doi: 10.1590/S0104-42302010000200028.
6. Romão Junior JE. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. *J. bras. nefrol* 2004; 26 (3), supl.1. Disponível em: <<http://www.jbn.org.br/details/1183/en-US/doenca-renal-cronica--definicao-epidemiologia-e-classificacao>>. Acesso em: 03 ago. 2017.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 712, de 13 de agosto de 2014, republicada em 14 de agosto de 2014. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: imunossupressão no transplante renal. Disponível em:

- <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Imunosupress--o-no-Transplante-Renal.pdf>>. Acesso em: 02 ago. 2017.
9. Salomão, A. Atualização em Transplante Renal. *J. Bras. de Nefrol.*2000; 22(4): 244-248. Disponível em: <<http://www.jbn.org.br/search>>. Acesso em: 03 ago. 2017.
 10. Gentil MA, Cantarell Aixendri C, González Roncero FM, Marco Franco JE, López De Mendoza Martínez M. Impact of the new drugs in the cost of maintenance immunosuppression of renal transplantation. Is it justified? *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jun;19 Suppl 3:iii77-82. doi: 10.1093/ndt/gfh1021.
 11. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Belatacept. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AA28>. Acesso em: 01 ago. 2017.
 12. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaite L, Moal MC, Mondragon-Ramirez GA, Kothari J, Polinsky MS, Meier Kriesche HU, Munier S, Larsen CP. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2016 Jan 28;374(4):333-43. doi: 10.1056/NEJMoa1506027.
 13. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*2014 Nov 24;(11):CD010699. doi: 10.1002/14651858.CD010699.pub2.
 14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. - 9. ed. rev. e atual. - Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 230 p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Rename/Rename-2014-Julho2015.pdf>. Acesso em: 02 ago. 2017.

15. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 02 ago. 2017.
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guidance. Conditions and diseases. Kidney conditions. Kidney conditions: general and other. Kidney transplantation (adults) - immunosuppressive therapy (review of TA 85) [ID456]. Project documents. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag348/documents/appraisal-consultation-document>>. Acesso em: 02 ago. 2017.
17. Bristol-Myers Squibb Company: Nulojix. Label. Feb. 2017. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125288s0701bl.pdf>. Acesso em: 02 ago. 2017.