

**DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE
PREPARADO PARA A CONITEC**



**MARIBAVIR PARA O TRATAMENTO DE CITOMEGALOVÍRUS
REFRATÁRIO (COM OU SEM RESISTÊNCIA) EM PACIENTES ADULTOS
PÓS-TRANSPLANTES**

Janeiro de 2024.

Sumário

Figuras.....	4
Quadros	5
Tabelas	6
Abreviaturas	8
APRESENTAÇÃO	9
RESUMO EXECUTIVO	10
TECNOLOGIA AVALIADA	13
1. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	14
1.1. Descrição da infecção por CMV na população geral.....	14
1.2. Descrição da infecção por CMV pós-transplantes.....	15
1.3. Epidemiologia.....	22
1.4. Diagnóstico e classificação de risco	23
1.5. Cargas clínica, humanística e econômica do CMV refratário pós-transplante.....	24
2. ESTRATÉGIAS DE MANEJO	26
3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS	28
4. TECNOLOGIA PROPOSTA.....	29
4.1. Mecanismo de ação	29
4.2. Aspectos regulatórios	29
5. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	30
5.1 Objetivo	30
5.2 Pergunta de pesquisa	30
5.3 Critérios de elegibilidade.....	30
5.4 Estratégia de pesquisa	31
5.5 RESULTADOS.....	32
5.6 Avaliação de risco de viés	41
5.7 Qualidade de evidência	42
5.8 Evidências Adicionais	43
5.9 Discussão das evidências clínicas.....	43

6.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	45
6.1.	Pergunta de Pesquisa.....	45
6.2.	Ciclo e horizonte temporal	45
6.3.	Características da coorte	46
6.4.	Intervenção	47
6.5.	Comparadores	47
6.6.	Desfechos	48
6.7.	Estrutura do modelo.....	48
6.8.	Dados clínicos.....	49
6.9.	Dados econômicos	55
6.10.	Avaliação de incertezas	61
6.11.	Resultados	62
7.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	64
7.1.	População elegível.....	64
7.2.	Horizonte de tempo.....	65
7.3.	Cenários.....	65
7.4.	Comparadores	65
7.5.	Participação de mercado	65
7.6.	Custos de tratamento.....	66
7.7.	População de interesse	66
7.8.	Resultados	67
8.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS	68
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
10.	REFERÊNCIAS.....	71
11.	Anexos	81

Figuras

Figura 1 - Gráfico da relação da proporção de soropositivo para CMV e a idade em anos.	14
Figura 2. Principais complicações da doença por CMV	15
Figura 3. Sobrevida livre de falha do enxerto (GFFS), sobrevida livre de rejeição do enxerto (GRFS) e sobrevida global (OS) para receptores de transplante de órgãos sólidos.	19
Figura 4. Causas de morte em pacientes de 15 a 39 anos pós-TCH alo	20
Figura 5. Probabilidade de sobrevida global, rejeição do enxerto e doença do enxerto contra o hospedeiro após diagnóstico de doença por CMV.....	21
Figura 6. Representação esquematizada da carga do CMV pós-transplante em TOS e TCH	24
Figura 7 Microcusteio pós-TCH alogênico no Brasil – Hospital Moinhos de Vento PROADI-SUS	25
Figura 8. Representação do mecanismo de ação de maribavir.....	29
Figura 9 Fluxograma PRISMA para inclusão dos estudos	33
Figura 10 Recrutamento de pacientes no ensaio SOLSTICE.....	36
Figura 11 Desfechos primário e secundário comparando maribavir com outros antivirais.	37
Figura 12 Florest plot com análises de subgrupos do estudo SOLSTICE. Clearance viral CMV.	38
Figura 13 Incidência de neutropenia comparando maribavir e ganciclovir	39
Figura 14 Incidência de lesão renal comparando maribavir e foscarnet.	39
Figura 15 Avaliação do risco de viés por Rob2.....	41
Figura 16 Diagrama da estrutura do modelo.....	49
Figura 17 Sobrevida de pacientes transplantados.	51
Figura 18 Gráfico de tornado com as principais variáveis de sensibilidade.	62
Figura 19 Plano de custo efetividade.	63

Quadros

Quadro 1 - Definições relevantes a respeito da infecção por CMV16

Quadro 2 - Explicação das estratégias de manejo26

Tabelas

Tabela 1 Diferenças de função renal com e sem infecção por CMV.	17
Tabela 2 Impacto da doença por CMV pós-TCH alogênico.	21
Tabela 3. Incidências de CMV pós-transplante e refratariedade/resistência.	22
Tabela 4 Classificação de fatores de risco para ativação de CMV pós-transplante.	23
Tabela 5 Tratamentos anti-CMV, usos nas fases do CMV e aprovações no Brasil (ANVISA).	27
Tabela 6 Preços de Livtency (maribavir).	29
Tabela 7 Estratégia PICO para RSL	30
Tabela 8 Desfechos do estudo Papanicolau et al 2018.	34
Tabela 9 Eventos adversos emergentes do tratamento que ocorrem em $\geq 10\%$ dos pacientes em qualquer grupo de tratamento ou para terapia atribuída pelo investigador individual.	40
Tabela 10 Sumário dos achados para eficácia	42
Tabela 11 Características da avaliação econômica desenvolvida.	45
Tabela 12 Características da coorte simulada.	46
Tabela 13 Características de tratamento com maribavir adotadas no modelo de acordo com bula ANVISA.	47
Tabela 14 Características do tratamento com antivirais utilizados.	48
Tabela 15 Definições de estados de saúde do modelo.	48
Tabela 16 Eficácia desagrupada por antiviral.	49
Tabela 17 Probabilidades por ciclo de clearance e recorrência.	50
Tabela 18 Taxas de mortalidade complementares adotadas no modelo.	50
Tabela 19 Riscos de morte por tempo em pacientes transplantados.	51
Tabela 20 Risco de morte durante tratamento anti-CMV.	52
Tabela 21 Risco de perda de enxerto por estado de infecção por CMV.	52
Tabela 22 Risco de DECH por estado de infecção por CMV.	52

Tabela 23 Risco de evento adverso por tratamento anti-CMV.	53
Tabela 24 Utilidade base por tipo de transplante.	53
Tabela 25 Desutilidade de doença ativa por CMV.	54
Tabela 26 Desutilidade por evento de complicação.	54
Tabela 27 Eventos adversos.	54
Tabela 28 Proporção de transplantes em cada nível de incentivo.	56
Tabela 29 Proporção de transplantes realizados por classificação IFSNT.	56
Tabela 30 Monitoramento por ciclo.	57
Tabela 31 Custos de procedimentos diagnósticos.	57
Tabela 32 Custos de procedimentos de atendimento para intercorrências pós-transplante.	58
Tabela 33 Custos de tratamento considerados no modelo.	58
Tabela 34 Custos de manejo de insuficiência renal.	59
Tabela 35 Custos de manejo de eventos adversos.	60
Tabela 36 Custos de diálise e DECH.	60
Tabela 37 Custos de retransplantes.	61
Tabela 38 Distribuições paramétricas adotadas por tipo de parâmetro.	61
Tabela 39 Resultado da custo-efetividade.	62
Tabela 40 Médias de crescimento anual de transplantes.	64
Tabela 41 Projeção de transplantes em adultos no Brasil nos próximos 5 anos.	64
Tabela 42 Pacientes refratários com ou sem resistência.	65
Tabela 43 Participação de mercado.	66
Tabela 44 Custo por ano pós-transplante (tratamento + acompanhamento).	66
Tabela 45 Cenário atual.	67
Tabela 46 Cenário proposto.	67
Tabela 47 Resultado de impacto orçamentário.	67

Abreviaturas

AVAQ/QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
CADTH	Canada's Drug and Health Technology Agency
CMV	Citomegalovírus
csCMV	CMV clinicamente significativo
n-csCMV	CMV não-clinicamente significativo
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
EMA	European Medicines Agency
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluations
IAT	Grupo de outros antivirais
GCV	ganciclovir
vGCV	valganciclovir
FOS	foscarnet
HAS	Haute Autorité de Santé
MBV	maribavir
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
qPCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
SMC	Scottish Medicine Consortium
SUS	Sistema Único de Saúde
TCH alo	Transplante de Células Hematopoieticas alogênico
TOS	Transplante de Órgão Sólido
TTO	Time trade off
IFSNT	Incentivo Financeiro Sistema Nacional de Transplantes
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
E-CMV	CMV de início precoce
L-CMV	CMV de início tardio
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
SG/OS	Sobrevida global
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
DNA	Ácido desoxirribonucleico
BID	Duas vezes ao dia
TID	Três vezes ao dia
EART	Evento adverso relacionado ao tratamento
CMV-RR	Citomegalovírus refratário/resistente
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
CMED	Câmara de regulação do mercado de medicamentos
DSA	Análise de sensibilidade determinística
PSA	Análise de sensibilidade probabilística
LY	Anos de vida
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
CP	Comprimido

APRESENTAÇÃO

O Brasil possui o maior programa público de transplante de órgãos, tecidos e células do mundo, que é garantido a toda a população por meio do SUS, responsável pelo financiamento de cerca de 88% dos transplantes no país. Apesar do grande volume de procedimentos de transplantes realizados, a quantidade de pessoas em lista de espera para receber um órgão ainda é grande (1).

Dentre as principais intercorrências pós-transplante, tanto transplante de órgãos sólidos (TOS) quanto transplantes de células hematopoiéticas alogênicas (TCH alo), **as infecções são as mais frequentes e preocupantes**. Elas têm sido reconhecidas pelas sociedades médicas como uma importante causa de **morbimortalidade nos pacientes transplantados** (2–5). A imunossupressão, necessária para garantir a funcionalidade do enxerto/órgão transplantado, faz com que os pacientes se tornem mais expostos a patógenos infecciosos, dentre eles, destaca-se a infecção por **citomegalovírus (CMV)** (2–5).

Tanto a infecção quanto a doença grave relacionada ao CMV estão associadas a um maior risco de rejeição e perda do enxerto, infecções oportunistas secundárias, dano direto ao órgão-alvo além de aumentar o risco de mortalidade pós-transplante (6–8). Estudos brasileiros mostram que a incidência da infecção por CMV pós-transplante varia não apenas de órgão para órgão, mas também de centro para centro principalmente devido a variação da prática clínica quanto ao regime de imunossupressão escolhido, saúde geral do paciente, sensibilidade dos exames e intervalos considerados (PCR ou antigenemia, por exemplo) em cada centro. A infecção pelo CMV é de difícil manejo devido à toxicidade dos antivirais utilizados na prática clínica do Brasil e do mundo (ganciclovir, valganciclovir e foscarnet) (2,9,10). É importante ressaltar que no Brasil ainda não há um protocolo de CMV pós-transplante e os medicamentos acima não constam em listas de fornecimento do SUS; isto porque são medicamentos de aquisição dos centros transplantadores financiados através de códigos do Sigtap e incentivos do Sistema Nacional de Transplantes (11,12).

Apenas cerca de 3,7% dos pacientes transplantados desenvolvem CMV refratário/resistente (7,13). Estes pacientes que venham a se tornar refratários (resistentes ou não) ao tratamento anti-CMV utilizado anteriormente não contam com nenhuma opção de tratamento disponível no SUS, o que leva à utilização de doses não recomendadas em bula de antivirais, maior exposição a eventos adversos graves como neutropenia e nefrotoxicidade e meses de ocupação de leito que poderia ser destinado a outro transplante. Maribavir é o primeiro medicamento com aprovação na ANVISA para este perfil de pacientes e objeto desta submissão (14).

RESUMO EXECUTIVO

Condição clínica: O citomegalovírus (CMV) é um dos principais patógenos envolvidos nas complicações infecciosas pós-transplante. O quadro clínico mais comum no hospedeiro transplantado é uma síndrome viral, caracterizada por febre e mal-estar, bem como leucopenia, trombocitopenia e enzimas hepáticas descompensadas. No entanto, os pacientes podem evoluir para sintomas mais graves, frequentemente associados a casos de refratariedade ao(s) tratamento(s) utilizados, com o envolvimento do trato digestivo superior, dores abdominais, diarreia com sangue e envolvimento do cólon. Sintomas respiratórios indicam doença ainda mais grave e necessitam de internação em unidade de terapia intensiva. Além disso, hepatite clínica, meningoencefalite, pancreatite e miocardite também podem acontecer. O CMV refratário é uma das principais causas de doença invasiva pós-transplante, além de estar associado a um risco aumentado de morbimortalidade, manifestação de outras coinfeções fúngicas e/ou bacterianas, rejeição de órgãos/enxertos e longos períodos de internação no centro transplantador para administração de antivirais.

Necessidades médicas não atendidas: Cerca de 3,7% dos pacientes transplantados desenvolvem CMV refratário/resistente e passam a não responder ao tratamento antiviral após dose adequada. Nesta situação, a solução encontrada na prática clínica para manejar estes pacientes refratários é a redução (ou mesmo troca) da imunossupressão, aumento de dose dos antivirais e longos períodos de internação hospitalar para tratamento até melhora dos sintomas, *clearance* viral ou tolerância pelo paciente. Esta solução utilizada na prática clínica, apesar de apresentar riscos associados, é a única possibilidade para este paciente com CMV refratário de difícil manejo. As alterações na imunossupressão podem colocar o enxerto e a vida do paciente em risco, uma vez que a imunossupressão tem papel fundamental no funcionamento adequado do órgão transplantado. Somado a isto, doses mais altas de ganciclovir IV podem representar um maior risco de mielotoxicidade, ou seja, podem causar supressão da medula óssea causando neutropenia grave. Quando o paciente já não tolera ganciclovir IV, o foscarnet pode ser uma opção, no entanto, este medicamento é conhecido pela nefrotoxicidade, podendo levar à falência renal. Em pacientes que desenvolvem uma refratariedade aos antivirais atualmente utilizados, a taxa de mortalidade se torna ainda maior. Um estudo em pacientes de transplante de órgãos sólidos mostrou que a mortalidade desses pacientes refratários era de 11% comparada com 1% dos não refratários ($p=0,004$). Já em pacientes pós-TCH alogênico, pacientes refratários apresentaram mortalidade de 17,1% comparada com 8,3% em não refratários ($p<0,001$). Sendo assim, é necessário que novos medicamentos possam ser utilizados para o tratamento de pacientes adultos com CMV refratário (com ou sem resistência) pós-transplante de órgão sólidos e células hematopoieticas. Até o momento, maribavir é o único antiviral com indicação aprovada pela ANVISA para estes pacientes.

Título/pergunta: Maribavir é eficaz e seguro em pacientes adultos pós-transplante com CMV refratário com ou sem resistência a tratamento(s) previamente utilizado(s)?

População-alvo: Adultos pós-transplante com CMV refratário (com ou sem resistência) a tratamentos previamente utilizados

Tecnologia: Livtencity® (maribavir)

Comparador: ganciclovir, valganciclovir e/ou foscarnet

Desfechos: Os desfechos de eficácia considerados foram *clearance* viral, CMV clinicamente significativo, qualidade de vida relacionada a saúde (QDVRs), mortalidade; os desfechos de segurança incluem eventos adversos e saúde/perda do enxerto.

Delineamento de estudos elegíveis: Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas

Evidências clínicas: Foram incluídos 2 ensaios clínicos. Papanicolau e colaboradores publicaram um estudo de fase II, randomizado duplo-cego e controlado por placebo para avaliação de segurança, eficácia e tolerabilidade com diferentes doses de maribavir em pacientes com CMV refratários com ou sem resistência. Pacientes alcançaram viremia de CMV indetectável dentro de 6 semanas de tratamento (intervalo de confiança de 95%, 57–75%), com taxas de 70%, 63% e 68%, respectivamente, para maribavir 400, 800 e 1.200 mg duas vezes ao dia. Proporções semelhantes de receptores de TCH e TOS tiveram respostas virológicas em 6 semanas (70% vs 64%). Entre os pacientes com infecção sintomática por CMV ou doença no início do estudo, as manifestações associadas ao CMV melhoraram na semana 6 em 71% dos pacientes. Avery e colaboradores publicaram em 2022 um estudo randomizado de fase III que apontou que significativamente mais pacientes no grupo maribavir versus braço comparador (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e/ou cidofovir) atingiram o desfecho primário de *clearance* viral (55,7% vs. 23,9%; diferença ajustada de 32,8% - IC de 95%: [22,80–42,74]; $P < 0,001$) e o desfecho secundário principal que era *clearance* viral e controle dos sintomas no final da semana 8, mantidos até a semana 16 (18,7% vs. 10,3%; diferença ajustada 9,5% [IC 95%]: [2,02–16,88]; $P = 0,01$). Maribavir foi associado a menor taxa de neutropenia versus valganciclovir/ganciclovir (9,4% vs. 33,9%) e menor taxa de lesão renal aguda versus foscarnet (8,5% vs. 21,3%). Um menor número de pacientes interrompeu o tratamento devido a AEs com maribavir (13,2%) do que o grupo comparador (31,9%).

Qualidade da evidência: A ferramenta RoB 2.0 apontou que os estudos Papanicolau e colaboradores e Avery e colaboradores apresentaram um baixo risco de viés com nenhuma categoria marcada com preocupações, uma vez que todos os detalhes relacionados ao processo de randomização, alocação, mensuração e reporte de dados e desfechos estão esclarecidos nas publicações, materiais suplementares e protocolos dos estudos. A ferramenta GRADE apontou que a qualidade da evidência foi moderada, ainda que, por se tratar de uma infecção aguda, o principal desfecho considerado para redução de doença por CMV seja o *clearance* viral.

Avaliação econômica: Para entender os impactos da infecção por CMV refratária na vida dos pacientes, um modelo de Markov foi desenvolvido com um horizonte de 40 anos após o início do tratamento para CMV refratário de forma a incluir todo o período até a morte da coorte. Uma vez que, de acordo com o Datasus, a média de idade dos pacientes transplantados no Brasil é de 45 anos de idade. A progressão dos pacientes entre os estados de saúde é feita na forma de ciclos de 4 semanas, período que reflete o tempo padrão de tratamento com os antivirais. É aplicada correção de meio-ciclo para diminuir viés do modelo. Um desconto anual de 5,0% nos custos e efeitos clínicos foi adotado conforme preconizado em diretrizes de avaliação econômica do Ministério da Saúde. A custo-utilidade incremental de maribavir quando comparada a antivirais que são usados no SUS, como

ganciclovir, valganciclovir e foscarnet, foi estimada através de um modelo de Markov de 2 fases. O uso de maribavir resultou um **ganho de 0,82 AVAQs** junto a um **custo incremental de R\$ 100.003,64 mil**. Com isso a RCEI foi calculada em **R\$ 121.548,92/AVAQ**, dentro do limiar de custo-efetividade adotado no Brasil para doenças deste perfil.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Com a incorporação, entre 400 e 500 pacientes brasileiros podem ser elegíveis à tecnologia proposta ao ano. Adotou-se uma curva de adoção progressiva entre 20% e 80% nos 5 anos de análise, devido à alta necessidade médica não atendida. O impacto orçamentário será de R\$ 125,9 milhões em 5 anos (variando de 9 a 42 milhões ao ano).

Recomendações por agências de ATS internacionais: As agências NICE, CADTH, HAS e SMC recomendam a utilização de maribavir na indicação proposta neste dossiê, ou seja, no tratamento de pacientes adultos pós-transplantes com infecção e/ou doença refratária por citomegalovírus (CMV) (com ou sem resistência) a um ou mais tratamentos anteriores. Espera-se um impacto no curso de cuidados e da vida (via oral) permitindo o uso do produto em regime ambulatorial. Como resultado, fornece uma resposta à significativa necessidade médica de ter alternativas disponíveis para pacientes em situações de impasse terapêutico - HAS.

Considerações finais:

O Brasil possui o **maior programa público de transplante de órgãos, tecidos e células do mundo**. Apesar do volume de procedimentos de transplantes realizados, a quantidade de pessoas em lista de espera para receber um órgão ainda é grande. Visando a diminuição das listas de espera e a constante melhoria dos serviços, em setembro de 2023, o **Programa de Incremento Financeiro para o Sistema Nacional de Transplantes** foi instituído com o objetivo de estimular o aumento da capacidade assistencial de transplantes e atender a demanda da população, unindo o volume da atividade à qualidade da assistência. Fatores imprescindíveis para a qualidade da assistência prestada pelo SUS, como o cuidado com o paciente transplantado vai muito além apenas do momento de cirurgia, **a fase pós-transplante traz outros desafios para médicos e pacientes**. O **CMV é um dos principais patógenos envolvidos nas complicações infecciosas pós-transplante**, sendo uma das principais causas de **doença invasiva**, além de estar associado a um risco aumentado de **morbimortalidade**. Considerando a capacidade imunomoduladora do vírus, o **CMV aumenta o risco de infecções oportunistas**, o que pode agravar ainda mais o estado de saúde do paciente e órgão transplantado. Maribavir é o primeiro antiviral indicado para o tratamento de infecção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) que são refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapias anteriores em pacientes adultos pós-transplantes. **Por ser um medicamento oral**, permite que pacientes possam ser desospitalizados para que leitos possam ser disponibilizados para realização de mais transplantes. Resultados de estudos clínicos randomizados demonstram segurança e eficácia significativos vs. antivirais utilizados (mas sem aprovação ANVISA para a indicação). O uso de maribavir resultou em uma RCEI de **R\$ 121.548,92/AVAQ**, dentro do limiar de custo-efetividade adotado no Brasil. A incorporação resultará em **uso racional de recursos** no sistema público de saúde, corroborando para o **reforço da política pública que torna o Brasil referência em transplantes no mundo**. O impacto orçamentário será de R\$ 125,9 milhões em 5 anos.

TECNOLOGIA AVALIADA

Tecnologia: Maribavir

Tipo: Antiviral

Classe terapêutica: Antiviral para uso sistêmico

Nome comercial: LIVTENCITY

Número de registro: 25351.465585/2021-93 07/2033

Detentor do registro: Takeda Pharma LTDA.

Apresentações: Comprimido revestido por película

Indicação aprovada na ANVISA: é indicado para o tratamento de infecção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) que são refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapias anteriores em pacientes adultos que foram submetidos a um transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ou transplante de órgãos sólidos (TOS). Deve-se considerar a orientação oficial sobre o uso adequado de agentes antivirais

Modo de administração: Via oral

Posologia: 400 mg (dois comprimidos de 200 mg) duas vezes ao dia resultando em uma dose diária de 800 mg por 8 semanas. A duração do tratamento pode precisar ser individualizada com base nas características clínicas de cada paciente.

Contraindicações: Hipersensibilidade ao maribavir ou a qualquer um dos excipientes listados no item Composição.

Precauções: verificar o item 5 “Advertências e Precauções” da bula de Livtency® (maribavir) anexada ao processo de submissão.

Eventos adversos: verificar o item 9 “Reações Adversas” da bula de Livtency® (maribavir) anexada ao processo de submissão.

1. CONDIÇÃO CLÍNICA

1.1. Descrição da infecção por CMV na população geral

O citomegalovírus (CMV) é um vírus que pertence à família *Herpesviridae* e possui uma notável capacidade de estabelecer infecções em seres humanos, sendo amplamente prevalente na população em geral (15). O vírus pode ser transmitido em todas as fases da vida, desde infecção congênita até através de exposição à saliva, lágrimas, urina, fezes, leite materno, sêmen e outras secreções corporais de indivíduos infectados (16). Também é possível que seja transmitido por contato direto com objetos, superfícies contaminadas e órgãos transplantados (17).

A apresentação clínica da infecção por CMV é altamente influenciada pela aptidão imunológica do hospedeiro, isso porque a resposta imune pode ser mais ou menos efetiva a depender se o indivíduo é imunocompetente ou imunocomprometido. A reativação do vírus em indivíduos imunocompetentes saudáveis pode ocorrer intermitentemente ao longo de toda a sua vida, desencadeando memória imunológica que leva a um efetivo controle natural da infecção (16).

De acordo com estudos soropidemiológicos, a infecção por citomegalovírus ocorre em todas as regiões do mundo e as taxas de soroprevalência de anticorpos para o CMV variam de 40 a 60% na população adulta nos países do hemisfério norte, ao passo que na África e América Latina são observadas taxas de soroprevalência em adultos que variam de 80 a 100% (18). Estudos brasileiros mostram que a soroprevalência varia entre 87-92% e aumenta conforme idade (19,20) (*Figura 1*).

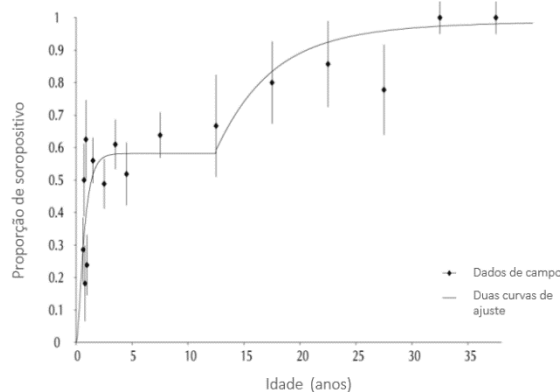


Figura 1 - Gráfico da relação da proporção de soropositivo para CMV e a idade em anos.

Adaptado de Almeida L.N.B. et al., 2001 (19).

1.2. Descrição da infecção por CMV pós-transplantes

O citomegalovírus (CMV) é um dos principais patógenos envolvidos nas complicações infecciosas pós-transplante (2). Em indivíduos imunocomprometidos, como é o caso de receptores de transplantes de órgãos sólidos (TOS) e transplante de células hematopoiéticas alogênicas (TCH alo), a perda de células T CD4+ e T CD8+ específicas para o CMV devido à imunossupressão pode permitir a replicação viral descontrolada que, posteriormente, pode levar à altas cargas virais e doença clinicamente significativa (csCMV) de difícil controle (16).

O quadro clínico mais comum no hospedeiro transplantado é uma síndrome viral, caracterizada por febre e mal-estar, bem como leucopenia, trombocitopenia e enzimas hepáticas descompensadas. Os pacientes podem evoluir para sintomas mais graves, frequentemente associados a casos de refratariedade ao(s) tratamento(s) utilizados, como envolvimento do trato digestivo superior, dores abdominais, diarreia com sangue e envolvimento do cólon. Sintomas respiratórios indicam doença ainda mais grave e necessitam de internação em unidade de terapia intensiva. Além disso, hepatite clínica, meningoencefalite, pancreatite e miocardite também podem acontecer (2).

O CMV é uma das principais causas de doença invasiva pós-transplante, além de estar associado a um risco aumentado de morbimortalidade (21–25), manifestação de outras coinfeções fúngicas e/ou bacterianas – devido à característica imunomoduladora do CMV (26,27), rejeição de órgãos/enxertos e longos períodos de internação no centro transplantador (6,7,28) (Figura 2).

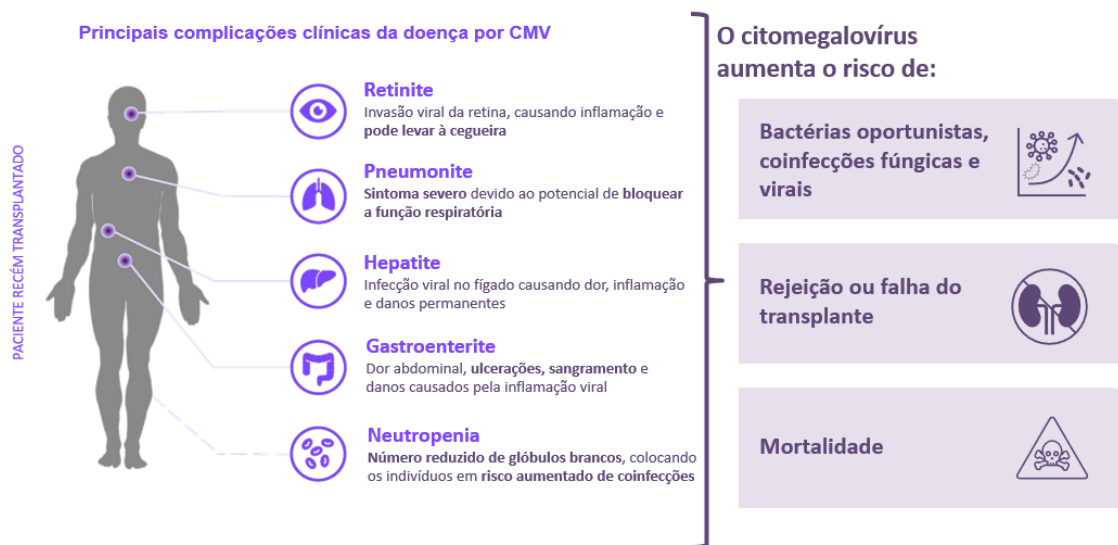


Figura 2. Principais complicações da doença por CMV.

Elaboração própria com base nos estudos (6,7,21–28).

No que tange as fases do CMV pós-transplante, existem definições importantes que estão esclarecidas no Quadro 1, de acordo com a Sociedade Americana de Transplante, especialistas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e *Guidelines Internacionais* (2–5).

Quadro 1 - Definições relevantes a respeito da infecção por CMV

Infecção latente: após a resposta imune inicial, o vírus persiste em estado latente, principalmente nas células da linhagem mieloide, e emprega vários mecanismos para escapar do sistema imunológico e sobreviver. Infecção ativa: evidência de replicação do CMV independente dos sintomas (difere do CMV latente); “definido como isolamento de vírus ou detecção de proteínas virais (antígenos) ou ácido nucleico em qualquer fluido corporal ou amostra de tecido” Doença por CMV: evidência de infecção por CMV com sintomas atribuíveis. A doença por CMV pode ainda ser categorizada como uma síndrome viral (ou seja, febre, mal-estar, leucopenia e/ou trombocitopenia) ou como doença invasiva de tecidos (“órgão terminal”) associada ao CMV refratário. CMV refratário com ou sem resistência • A infecção refratária por CMV é caracterizada por sinais e sintomas persistentes de doença por CMV e/ou DNAemia de CMV persistente que não melhora, definida como diminuição de $< 1 \log^{10}$ ($<10x$) na carga viral de CMV ou que apresente aumento após 2 semanas de terapia antiviral com dosagem da bula. • CMV resistente é definido como uma alteração genética viral que diminui a suscetibilidade a um ou mais medicamentos antivirais. A alteração normalmente envolve genes envolvidos no anabolismo do medicamento antiviral (por exemplo, fosforilação do ganciclovir mediada por UL97, o alvo do medicamento antiviral, por exemplo, UL54, UL97, UL56/89/51 ou compensação pela inibição antiviral da função biológica, UL27. CMV recorrente: novo episódio de CMV após <i>clearance</i> viral prévio.

Elaboração própria, adaptado de (2–5).

1.2.1 Infecção refratária e/ou resistente a tratamento(s) anti-CMV previamente utilizado(s)

Como uma das definições mais importantes no entendimento da infecção por CMV destacadas no Quadro 1 acima, tem-se o conceito de refratariedade e resistência. Nos últimos anos, as sociedades médicas internacionais se dedicaram a publicar consensos a respeito desta definição tamanho a carga desta infecção pós-transplantes (3,4,29).

A infecção refratária por CMV é caracterizada por sinais e sintomas persistentes de doença por CMV e/ou DNAemia por CMV persistente que não melhora após pelo menos 2 semanas de terapia antiviral com dosagem adequada. Enquanto a infecção resistente por CMV é definida como a detecção de ao menos uma mutação genética viral conhecida que diminui a suscetibilidade a um ou mais medicamentos anti-CMV (3,4). A doença clínica causada por CMV refratário/resistente (R/R) varia de infecção assintomática à doença invasiva tecidual grave ou mesmo fatal. Em vários estudos, está associada a resultados desfavoráveis, incluindo taxas mais elevadas de hospitalização, aumento do tempo de internação, custos mais elevados, aumento de eventos adversos de terapias alternativas

para CMV, aumento das taxas de rejeição e perda de aloenxertos e aumento da mortalidade (8,25,30,31).

Estudos mostram que os efeitos indiretos do CMV, como perda de enxerto e doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) estão relacionados a longos períodos de replicação viral (tratamento por muito tempo sem resolução do problema – refratariedade ao tratamento). Os efeitos indiretos são independentes de uma carga viral elevada e resultam, em parte, do efeito do vírus na resposta imunitária do hospedeiro no contexto de longos períodos de replicação do CMV. Sendo assim, quando mais tempo o paciente permanece com infecção ativa, ainda que esteja em tratamento com algum antiviral, maiores as chances de perda de enxerto, DECH e morbimortalidade (4).

1.2.2 Impacto do CMV em transplantes de órgãos sólidos

De acordo com o Sistema Nacional de Transplantes, em 2022 foram realizados 8.169 transplantes de órgãos sólidos (entre coração, fígado, pâncreas, pulmão, rim, pâncreas-rim, intestino e multivisceral) no SUS (32). Entre estes, foram 5.402 transplantes renais (66%), seguido pelo transplante hepático com 2.162 (26,4%) procedimentos (32).

Um estudo brasileiro realizado no Hospital do Rim em São Paulo demonstrou que durante o primeiro ano pós-transplante, 46% dos pacientes que desenvolveram infecção/doença por CMV exigiram uma alteração temporária ou permanente no esquema imunossupressor para tentativa de controle do CMV, particularmente devido a reações adversas hematológicas como a leucopenia derivada do uso de ganciclovir. No final do primeiro ano, 63% dos pacientes com CMV apresentaram alterações no esquema imunossupressor inicial em comparação com apenas 31% no grupo sem CMV (22). As alterações nos esquemas imunossupressores têm sido associadas ao aumento da incidência de rejeição aguda (33).

No mesmo estudo, a incidência de função retardada de enxerto foi maior em pacientes com CMV, em comparação com aqueles sem CMV (56% vs. 37%, $p = 0,000$), assim como a taxa de filtração glomerular (TFGe) no primeiro mês (41 ± 21 vs. 54 ± 28 ml/min, $p = 0,000$) e ao final de 12 meses (50 ± 19 vs. 61 ± 29 ml/min, $p = 0,000$) (22) (Tabela 1).

Tabela 1 Diferenças de função renal com e sem infecção por CMV.

	Com CMV	Sem CMV	<i>p</i>
Total	336	466	
FRE, N (%)	189 (56)	171 (37)	0,000
TFGe a 1 mês, ml/min, média $\pm$ DP	41,4 $\pm$ 20,7	54,3 $\pm$ 28,1	0,000
TFGe aos 12 meses, ml/min, média $\pm$ DP	50,0 $\pm$ 19,0	61,4 $\pm$ 29,4	0,000

FRE: Função retardada do enxerto; TFGe: taxa de filtração glomerular pela fórmula MDRD (Modificação da dieta na equação do estudo da doença renal). Adaptado de Felipe et al, 2017 (22).

Estas alterações nas doses de imunossupressão ocorrem devido ao perfil de segurança dos antivirais utilizados para CMV, sendo uma medida utilizada na prática clínica para tentar conter o CMV e reduzir a dosagem do antiviral (ganciclovir, por exemplo). Assim como descrito no próprio estudo, é possível inferir que estas alterações possam estar associadas a rejeições agudas que influenciam a função renal aos 12 meses (22).

Para o transplante de fígado, um estudo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais demonstrou que a infecção por citomegalovírus pode desempenhar papel no desenvolvimento de complicações biliares após o transplante de fígado (34).

Já um estudo de coorte ajustada de 20.473 pacientes de transplantes de órgãos sólidos (TOS) pode demonstrar que 11,86% tiveram doença por CMV. A doença por CMV foi associada a um risco aumentado de rejeição do enxerto e mortalidade. A doença por CMV foi classificada e analisada como E-CMV (ocorrendo ≤ 3 meses após o TOS), L-CMV-3M (ocorrendo além do terceiro mês e até 24 meses após o TOS) ou L-CMV-6M (ocorrendo além do sexto mês e até 24 meses após TOS). As *odd ratios* (OR) para o risco de rejeição do enxerto foram E-CMV = 1,43, L-CMV-3M = 1,50 e L-CMV-6M = 1,61 (todos $P < 0,05$), enquanto as OR para mortalidade foram E-CMV = 2,85, L-CMV-3M = 4,22 e L-CMV-6M = 4,77 (todos $P < 0,0001$). Apenas o L-CMV foi significativamente correlacionado com um maior risco de falha do enxerto: E-CMV=1,18 ($P=0,1906$), L-CMV-3M=1,77 ($P=0,0013$) e L-CMV-6M=3,12 ($P<0,0001$) (Figura 3) (7).

De acordo com Fisher e colaboradores (8), o citomegalovírus (CMV) resistente ao ganciclovir é um problema emergente e importante em receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS). Através de coorte retrospectiva, foi observada que a resistência ao ganciclovir está associada a maior mortalidade (10,8% vs. 0,92%, $P = 0,004$) e menor função renal (41,7% vs. 19,4%, $P = 0,008$) até 3 meses após o diagnóstico. Além disso, a resistência foi associada ao aumento da exposição ao ganciclovir (mediana, 153 vs. 91 dias, $P < 0,001$) e mais dias até o clearance (mediana, 113 vs. 53, $P < 0,006$) (8). Mais detalhes na tabela abaixo.

Desfecho	Com CMV resistente a ganciclovir (n=37)	Com CMV sensível ao ganciclovir (n=109)	p
Medidas de morbidade			
Dias até o <i>clearance</i> , mediana	113 (50-394)	53 (32-149)	0,006
Diminuição $\geq 20\%$ na TFGe até 3 meses após diagnóstico de CMV	15 (41,7)	21 (19,4)	0,008
Rejeição dentro de 1 ano após o diagnóstico de CMV			
Todos os órgãos	15 (40,5)	38 (34,9)	0,54
Rim	4 (66,7)	2 (10,5)	0,005
Mortalidade			
3 meses	4 (10,8)	1 (0,92)	0,004
12 meses	6 (16,2)	6 (5,5)	0,032

Adaptado de Fisher e colaboradores 2017 (8). TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

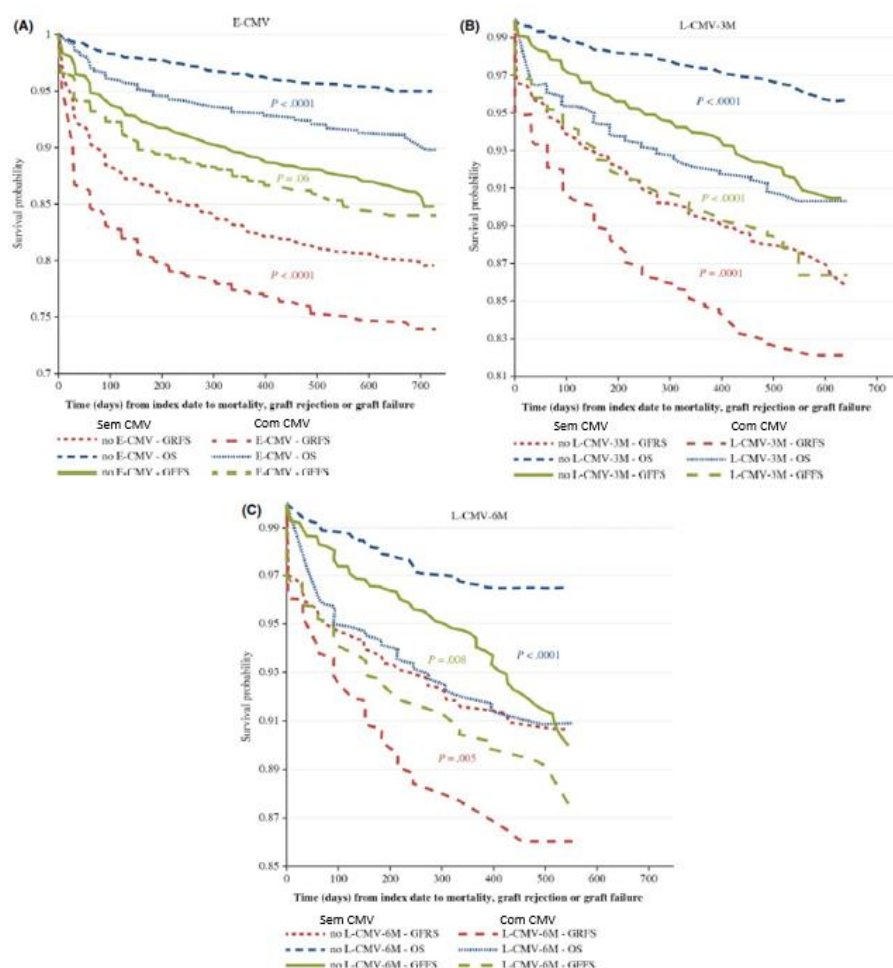


Figura 3. Sobrevida livre de falha do enxerto (GFRS), sobrevida livre de rejeição do enxerto (GRFS) e sobrevida global (OS) para receptores de transplante de órgãos sólidos.

(A) CMV de início precoce (E-CMV) ≤ 3 meses após o transplante; (B) CMV de início tardio (L-CMV-3M) > 3 meses após o transplante; (C) CMV tardio (L-CMV-6M) > 6 meses após o transplante. Adaptado de Hakimi et al, 2017 (7).

1.2.3 Impacto do CMV em transplante de células tronco hematopoieticas alogênico

De acordo com o Sistema Nacional de Transplantes, em 2022 foram realizados 3.385 transplantes de células hematopoieticas no SUS, sendo 1.892 transplantes autólogos e 1.493 alogênicos (entre aparentados e não aparentados) (32).

O transplante de células hematopoieticas alogênico (TCH alo) é um tratamento potencialmente curativo para vários distúrbios hematológicos malignos e não malignos (35). No entanto, devido ao longo período de imunossupressão que o receptor é submetido, a infecção por CMV continua sendo a complicação infecciosa mais comum após TCH alogênico, causando morbidade e mortalidade (36,37).

Um grupo de especialistas brasileiros do Hospital Israelita Albert Einstein, Universidade Federal de São Paulo e Universidade de São Paulo analisou uma coorte de 127 pacientes que passou por um TCH alo. Dentre estes, 72% apresentaram infecção por CMV, sendo que o tempo que houve viremia ativa variou entre 7 à 178 dias. Cerca de 8% apresentaram doença por CMV e 5% apresentaram mortalidade relacionada ao CMV (37).

Em 2022 foi publicada uma análise de uma coorte estadunidense de 9.299 TCH alo. Entre as principais causas de mortalidade nos primeiros 100 dias pós-TCH haploidentico e não-aparentado estão falência de órgão, infecção e doença de base (Figura 4) (38).

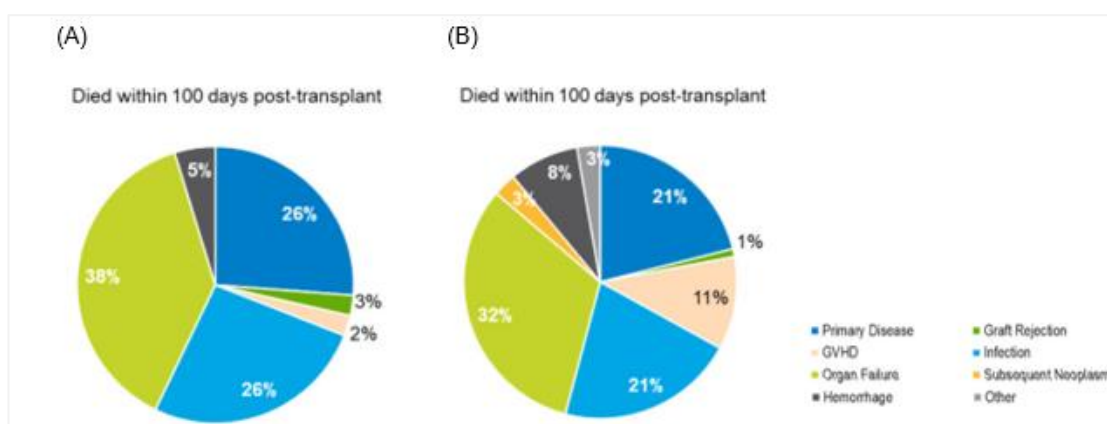


Figura 4. Causas de morte em pacientes de 15 a 39 anos pós-TCH alo. TCH haploidentico (A) e TCH não-aparentado (B) nos Estados Unidos, 2017 a 2018. Adaptado de Phelan, R et al, 2022 (38).

Outro estudo de coorte ajustada envolvendo 4.884 pacientes de TCH alo proporcionou o entendimento do impacto da doença por CMV nos desfechos clínicos e diárias de hospitalização. Destes pacientes, 165 que tiveram doença por citomegalovírus foram pareados com 330 sem doença por citomegalovírus (proporção de 1:2). O desenvolvimento da doença por citomegalovírus foi associado a um risco significativamente maior de mortalidade hospitalar (risco relativo = 1,7, $p = 0,0005$) e maior número de dias de internação ($p < 0,0001$) (Tabela 2) (6).

Tabela 2 Impacto da doença por CMV pós-TCH alogênico.

	Com CMV (n=165)	Sem CMV (n=330)	Risco Relativo (95% IC)	p
Mortalidade hospitalar, n (%)				
3 meses após data índice	34 (20.6)	25 (7.6)	2.7 (1.7–4.4)	<0.0001
6 meses após data índice	53 (32.1)	51 (15.5)	2.1 (1.5–2.9)	<0.0001
12 meses após data índice	61 (37.0)	73 (22.1)	1.7 (1.3–2.2)	0.0005
Internação hospitalar (dias), média (DP)				
3 meses após data índice	42.5 (36.8)	23.3 (35.1)	NA	<0.0001
6 meses após data índice	58.5 (46.3)	33.4 (47.0)	NA	<0.0001
12 meses após data índice	70.1 (60.9)	42.7 (58.8)	NA	<0.0001

Adaptado de Hakimi et al, 2018 (6).

Na Figura 5 é possível verificar a probabilidade de sobrevida global (OS), rejeição do enxerto (GR) e/ou doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) de acordo com o gráfico abaixo nas coortes com e sem doença por CMV (6).

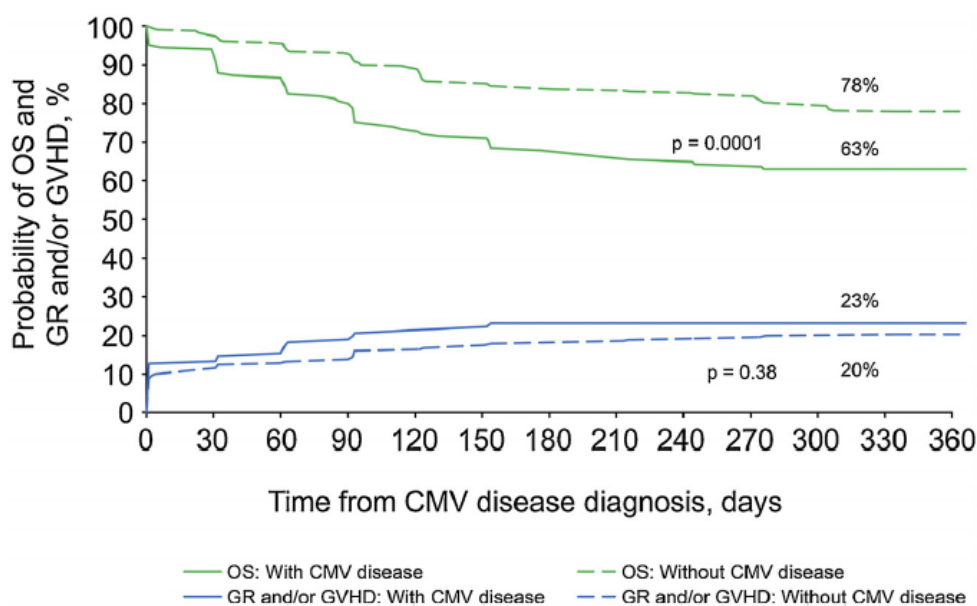


Figura 5. Probabilidade de sobrevida global, rejeição do enxerto e doença do enxerto contra o hospedeiro após diagnóstico de doença por CMV.

GR = rejeição do enxerto; GVHD = doença do enxerto contra hospedeiro; OS = sobrevida global. Adaptado de Hakimi et al, 2018 (6).

1.3. Epidemiologia

Apesar de ser um vírus prevalente na população brasileira (2,18–20), cerca de 10% dos pacientes que apresentam CMV (variando entre 2,6% em pâncreas e 19,4% em pulmão) passam a não responder ao tratamento antiviral após dose adequada por 14 dias, se tornando refratários. A população alvo deste dossiê é limitada pelo número anual de transplantes realizados no país, o que traz **maior previsibilidade ao provável número de pacientes elegíveis ao tratamento com maribavir**.

Como cada órgão transplantado necessita de um esquema imunossupressor diferente (39–42), foram encontrados na literatura brasileira e internacional diferentes incidências de infecção por CMV e CMV refratário a depender do órgão (Tabela 3). Nota-se alguma variação nas incidências a depender do centro transplantador e conduta clínica pós-transplante, sendo assim, estudos na população brasileira foram priorizados, bem como publicações mais recentes e tamanho da coorte.

Tabela 3. Incidências de CMV pós-transplante e refratariedade/resistência.

Tipo de transplante	Incidência de CMV pós-transplante	Incidência de CMV refratário/resistente (incidente sobre o # pacientes com CMV)
Coração	17,0% (43)	8,7% (7)
Fígado	16,7% (34)	10,5% (7)
Pulmão	71,0% (44)	19,4% (7)
Rim	42,0% (22)	12,2% (7)
Pâncreas	16,5% (45)	2,6% (7)
Pâncreas Rim	34,0% (46)	10,8% (7)
TCH Alogênico	79,7% (47)	8,5% (13)
TCH Autólogo	2,9% (48)	0% (49)

De acordo com os dados apresentados na tabela acima, **cerca de 3,7% dos pacientes transplantados adquirem CMV refratário/resistente**. É importante destacar que é possível que seja um dado superestimado considerado transplantes de órgãos sólidos no Brasil, uma vez que há estudos que mostram a alta soroprevalência de CMV na população brasileira (2,18–20) e um dos fatores de risco mais importantes para CMV pós-transplante é a sorologia do doador (D) e receptor (R) – *tudo o detalhamento pode ser encontrado na seção seguinte*. Na Europa e Estados Unidos, a soroprevalência de CMV na população é menor (50), o que pode impactar em mais pacientes com um maior perfil de risco - mais chances de ter um transplante de órgão sólido D+/R-.

1.4. Diagnóstico e classificação de risco

Na fase de pré-transplante, logo após a confirmação de morte encefálica e autorização de doação dos órgãos pela família, se iniciam os testes de compatibilidade entre o doador (D) e os potenciais receptores (R) em lista de espera. Dentre estes, é feita uma sorologia IgG para CMV em ambos doador e receptor, dada a importância desta informação para a equipe que executará o transplante com relação à classificação de risco para ativação de CMV na fase pós-transplante (51).

O status sorológico do doador e do receptor (D/R) é um dos principais preditores do risco de CMV pós-transplante, orientando as decisões sobre a conduta de monitoramento da carga viral (30). A classificação de risco para reativação e doença por CMV pós-transplante está descrita na

Tabela 4 Classificação de fatores de risco para ativação de CMV pós-transplante.

Fator de risco	TCH alogênico	TOS
Alto risco de ativação por CMV	• CMV R+ (receptor soropositivo) em receptores de transplante • Tipo de imunossupressão	• Status CMV D+/R- (doador soropositivo para CMV, receptor soronegativo) em receptores de transplante de órgãos sólidos • Tipo de imunossupressão

D: doador, R: receptor, TCH: transplante de células hematopoieticas, TOS: transplante de órgãos sólidos.

Adaptado de Dziedic et al. 2017 (52).

Na fase pós-transplante, a depender da classificação de risco do paciente, se inicia uma fase de vigilância com relação à ativação de CMV, chamada **estratégia preemptiva (ou preventiva)** (22). Esta estratégia consiste na realização semanal do exame qPCR (reação em cadeia da polimerase quantitativo) ou antigenemia para acompanhamento da carga viral, passando a acontecer a cada 15 dias após os três primeiros meses. Assim, é possível identificar o aumento na carga viral antes mesmo dos sintomas para que se inicie terapia antiviral. A estratégia preemptiva é amplamente difundida no Brasil, apesar de cada centro transplantador possuir seu próprio protocolo de acompanhamento do paciente (2).

Os impactos do CMV pós-transplante são tão significativos que a estratégia preemptiva acontece até o final do primeiro ano pós-transplante aproximadamente e, além de diagnosticar aumento de carga viral, a vigilância através de qPCR ou antigenemia também serve para avaliar a eficácia do tratamento empregado (5,30,53).

1.5. Cargas clínica, humanística e econômica do CMV refratário pós-transplante

O impacto do CMV na qualidade de vida do paciente que acabou de realizar um transplante é considerável. Por vezes, os pacientes permanecem na fila para o transplante por meses e até anos. Para muitos, o transplante significa a chance de retornar para uma vida produtiva, fora de hospitais, clínicas de diálises, infusões de quimioterapias etc. Os transplantes muitas vezes possuem finalidade curativa das doenças de base, prolongando a sobrevida dos pacientes (51,54).

Já fase de pós-transplante, a infecção refratária por CMV muitas vezes implica na rejeição do órgão, no tempo de internação para administração do antiviral, na disposição do paciente e na suscetibilidade a outras infecções, piorando, dessa forma, a qualidade de vida do paciente (6,55–57). Uma revisão sistemática apontou que um estudo transversal realizado na Austrália avaliou o impacto da infecção do CMV na qualidade de vida e apontou que a qualidade de vida avaliada por escore EORT QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire*) foi significativamente menor em pacientes que tiveram infecção por CMV do que naqueles que não tiveram, com um escore de fadiga mais alto e uma pontuação menor no funcionamento social (58).

Além disso, os antivirais utilizados para controle de CMV refratário (com ou sem resistência) são ganciclovir IV, valganciclovir e foscarnet IV por longos períodos e altas doses. No entanto, ganciclovir/valganciclovir são mielotóxicos, ou seja, podem causar supressão da medula óssea causando neutropenia grave. Isso aumenta o risco de infecções, anemia e sangramentos. Já o foscarnet é conhecido pela nefrotoxicidade, podendo levar à falência renal. O uso desses medicamentos deve ser cuidadosamente monitorado pelo médico, levando em consideração os riscos e benefícios para o paciente (2,59).

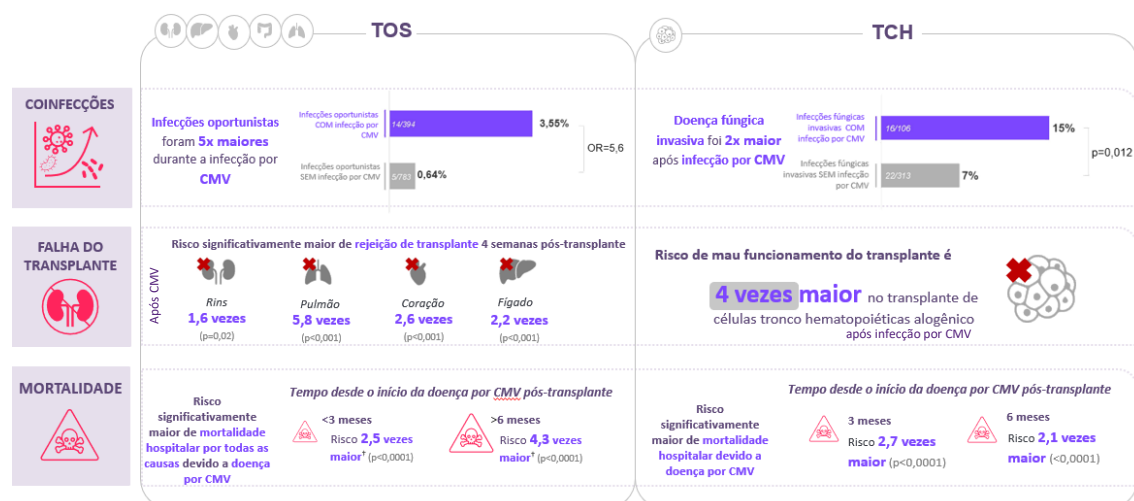


Figura 6. Representação esquematizada da carga do CMV pós-transplante em TOS e TCH. TOS=transplante de órgãos sólidos; TCH=transplante de células hematopoéticas. Elaboração própria a partir de (6,7,26,27,60,61)

As consequências econômicas da infecção refratária por CMV pós-transplante também são significativas. Estudos de base populacional avaliando o impacto econômico da infecção por CMV

observaram taxas mais altas de utilização de recursos de saúde e aumento dos custos de saúde atribuíveis ao tratamento de CMV no cenário pós-transplante (6,62).

Um estudo de microcusteio pós-TCH alo realizado no Hospital Moinhos de Vento (PROADI-SUS) mostrou que o principal fator que influencia os custos pós-transplante são as complicações, principalmente a ocorrência de infecções, como o CMV (63). Na amostra do estudo, cerca de 54% dos pacientes tiveram apenas infecção viral e o custo médio por pacientes foi de R\$399.929. No outro extremo, pacientes que tiveram infecção viral, fúngica e infecção multirresistente (15% da amostra), ultrapassaram o custo médio de 1 milhão de reais por paciente (*Figura 7*). Os pacientes tiveram em média 74,85 dias (± 33.34) de internação.

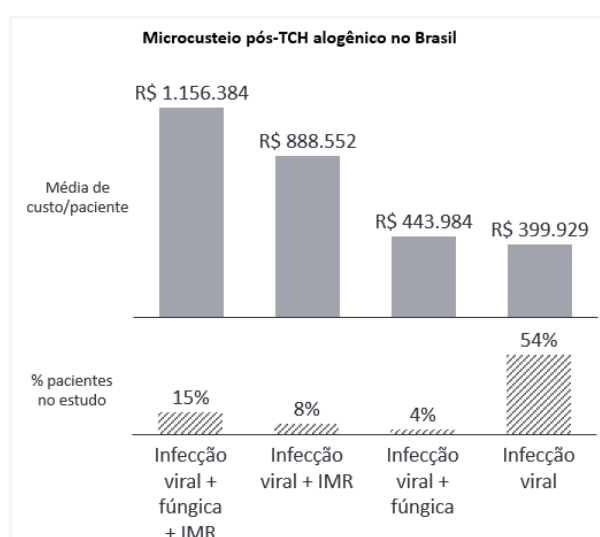


Figura 7 Microcusteio pós-TCH alogênico no Brasil – Hospital Moinhos de Vento PROADI-SUS. TCH = transplante de células hematopoieticas. IMR = infecção multirresistente. Adaptado de Vargas et al. 2021 (63).

2. ESTRATÉGIAS DE MANEJO

Antivirais são os medicamentos de escolha para tratar CMV pós-transplante. Os antivirais podem retardar a reprodução do vírus, mas não podem eliminá-lo, por essa razão é preciso estar em constante vigilância com os pacientes pós-transplante. O Brasil ainda não possui uma diretriz nacional de cuidado do CMV pós-transplante, as informações desta seção foram embasadas em publicações de condutas nacionais e experiência de diversos centros transplantadores brasileiros.

Quadro 2 - Explicação das estratégias de manejo

Terapia preemptiva (ou preventiva): amplamente utilizada no Brasil, consiste na realização de testes laboratoriais semanais (qPCR preferencialmente); início do tratamento antiviral quando a replicação viral do CMV atingir um certo limiar (individualmente definido por cada centro) e idealmente antes do desenvolvimento da doença e dos sintomas do CMV.

Terapia profilática: não difundida no Brasil, administração de antivirais a todos os pacientes transplantados (profilaxia universal) ou a um subconjunto de pacientes “de alto risco”

Tratamento da infecção: ainda que tenha sido feita a terapia preemptiva com o uso de antiviral, há a persistência da infecção; o tratamento com o antiviral persiste até *clearance* viral/melhora clínica. O medicamento mais comumente utilizado é o ganciclovir IV.

Tratamento de refratariedade/resistência: quando o paciente não responde ao ganciclovir IV (ou outro antiviral), seja por refratariedade ou resistência, os médicos recorrem a modificações na imunossupressão do paciente e/ou dose dobrada de ganciclovir IV. Como alternativa, foscarnet também pode ser utilizado. Em todos os casos, alterações na imunossupressão não são ideais pela possibilidade de rejeição do enxerto; tampouco altas doses de ganciclovir (mielotóxico) e foscarnet (nefrotóxico).

Elaboração própria, adaptado de (2,64,65).

Atualmente existem 3 medicamentos utilizados para manejo do CMV pós-transplante, a conduta é decisão de cada centro transplantador (2):

- **Ganciclovir IV** – amplamente utilizado desde a terapia preemptiva até refratariedade/resistência; a duração recomendada do tratamento é determinada pelo monitoramento semanal das cargas virais do CMV;
- **Valganciclovir** – pouco utilizado por ser pró-droga do ganciclovir com menor biodisponibilidade e maior custo, utilizado em casos de profilaxia em alguns centros transplantadores – longos períodos 3-6 meses;
- **Foscarnet IV** – ainda que sem registro no Brasil, está listado em protocolos de HIV em casos de retinite por CMV (importação), sendo uma última alternativa para CMV refratário/resistente em casos de extrema gravidade. No entanto, os eventos adversos graves associados, como nefrotoxicidade, limita seu uso (2,66).

A maior parte dos pacientes do SUS é tratada com terapia preemptiva utilizando ganciclovir IV 2x dia, medicamento que necessita de hospitalização para realização do tratamento. No caso de refratariedade/resistência, o paciente pode permanecer por tempo indeterminado hospitalizado (uma análise do Datasus mostrou uma média de 39 dias de internação no primeiro ano pós-transplante, podendo chegar até 161 dias), o que pode impactar a disponibilização de leitos para novos transplantes (2,67).

Tabela 5 Tratamentos anti-CMV, usos nas fases do CMV e aprovações no Brasil (ANVISA).

	Infecção por CMV	CMV refratário (sem redução de viremia ou melhora dos sintomas após 14 dias ou mais de tratamento anti-CMV)
TCH	✓ ganciclovir ✗ valganciclovir	✗ ganciclovir ✗ valganciclovir ✗ foscarnet* ✓ maribavir
TOS	✓ ganciclovir ✗ valganciclovir	

✓ Indicação em bula ANVISA ✗ Indicação não aprovada em Bula ANVISA *Foscarnet: já não possui registro no Brasil, apesar do uso através de centros que tratam HIV e/ou importação (10).

TOS: transplante de órgão sólido. TCH: transplante de células hematopoieticas.

Elaboração própria a partir de (14,68,69).

3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS

Apesar da eficácia dos antivirais utilizados para tratamento de CMV pós-transplante (principalmente ganciclovir e foscarnet), **cerca de 10% dos pacientes (variando de 2,6% em pâncreas e 19,4% em pulmão) passam a não responder ao tratamento anti-CMV** após dose adequada por 14 dias, **se tornando refratários. Essa população representa 3,7% dos pacientes transplantados.** Nesta situação, a solução encontrada na prática clínica para manejar este paciente refratário é a redução (ou mesmo troca) na imunossupressão, aumento de dose dos antivirais e longos períodos de tratamento até melhora dos sintomas, *clearance* viral ou tolerância pelo paciente (2).

Esta solução utilizada na prática clínica, apesar de apresentar riscos associados, é a única possibilidade para este paciente com CMV refratário de difícil manejo. As alterações na imunossupressão podem colocar o enxerto e a vida do paciente em risco, uma vez que a imunossupressão tem papel fundamental no funcionamento adequado do órgão. Somado a isto, doses mais altas de ganciclovir IV podem representar um maior risco de mielotoxicidade, ou seja, podem causar supressão da medula óssea causando neutropenia grave. Isso aumenta o risco de infecções, anemia e sangramentos (2,70). Quando o paciente já não tolera ganciclovir IV, o foscarnet pode ser uma opção, no entanto, este medicamento é conhecido pela nefrotoxicidade, podendo levar à falência renal. O uso desses medicamentos é cuidadosamente monitorado pelo médico, levando em consideração os riscos e benefícios para o paciente (2–4,59).

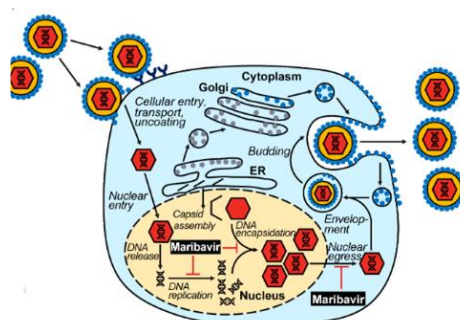
Os pacientes transplantados, independentemente do tipo de transplante, têm maior risco de infecção oportunista, rejeição e falha do transplante, oncogênese e os efeitos da imunossupressão como infecção/doença por CMV - todos os quais aumentam o risco de mortalidade (59,71,72). Em pacientes que desenvolvem uma refratariedade aos antivirais atualmente utilizados, a taxa de mortalidade se torna ainda maior. Um estudo em pacientes com TOS mostrou que a mortalidade desses pacientes refratários era de 11% comparada com 1% dos não refratários ($p=0,004$) (8). Já em pacientes pós-TCH alo, pacientes refratários apresentaram mortalidade de 17,1% comparada com 8,3% em não refratários ($p<0,001$) (73).

Sendo assim, é necessário que novos medicamentos possam ser utilizados para o tratamento de pacientes adultos com CMV refratário (com ou sem resistência) pós-transplante de órgão sólidos e células hematopoieticas. Até o momento, maribavir é o único antiviral com indicação em bula para estes pacientes (14).

4. TECNOLOGIA PROPOSTA

4.1. Mecanismo de ação

O maribavir, um ribosídeo de benzimidazol, é um inibidor competitivo da proteína quinase UL97 impedindo a replicação do CMV em três pontos de seu ciclo de infecção celular. Tem atividade anti-CMV multimodal, inibindo a replicação de DNA, encapsidação e saída nuclear de capsídeos virais por meio da inibição da proteína quinase UL97 e seus substratos naturais (*Figura 8*). Maribavir tem atividade contra CMV, incluindo cepas resistentes ao ganciclovir, foscarnet ou cidofovir (14).



*Figura 8. Representação do mecanismo de ação de maribavir.
Adaptado de Sun, K et al. 2023 (74).*

4.2. Aspectos regulatórios

Livtency® (maribavir) teve seu registro aprovado na Anvisa em 31 de julho de 2023 (75).

4.2.1 Indicação de bula e proposta para incorporação

LIVTENCITY é indicado para o tratamento de infecção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) que são refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapias anteriores em pacientes adultos que foram submetidos a um transplante de células-tronco hematopoieticas (TCTH) ou transplante de órgãos sólidos (TOS) (14).

4.2.2 Posologia

A dose recomendada de LIVTENCITY é de 400 mg (dois comprimidos de 200 mg) duas vezes ao dia, resultando em uma dose diária de 800 mg durante oito semanas. A duração do tratamento pode precisar ser individualizada com base nas características clínicas de cada paciente (14).

4.2.3 Preço proposto

Tabela 6 Preços de Livtency (maribavir) (76).

LIVTENCITY (maribavir)	PF18%	PMVG 18%	Preço proposto	Redução (%)
200 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 28	R\$ 27.120,22	R\$ 21.281,24	R\$ 19.526,64	-28% vs. PF18% -8% vs. PMVG18%
200 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 56	R\$ 54.240,42	R\$ 42.562,46	R\$ 39.053,28	-28% vs. PF18% -8% vs. PMVG18%

5. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

5.1 Objetivo

Esta Revisão Sistemática de Literatura (RSL) tem por objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança de Livtency® (maribavir) no tratamento de pacientes adultos pós-transplantes (órgãos sólidos ou células hematopoiéticas) com CMV refratário (com ou sem resistência) a tratamentos previamente utilizados.

5.2 Pergunta de pesquisa

O acrônimo PICO-S (Paciente, Intervenção, Comparador, Desfecho (Outcome do inglês) e delineamento (Study Design, em inglês) indicado na *Tabela 7* descreve os componentes da pergunta de estudo, guiando a estratégia de busca que será utilizada na identificação das evidências relevantes.

Tabela 7 Estratégia PICO para RSL

P	Adultos pós-transplante com CMV refratários (com ou sem resistência) a tratamentos previamente utilizados
I	Maribavir
C	Tratamento com outros antivirais (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet)
O	Eficácia: — Redução da carga viral — CMV clinicamente significativo Segurança: — Eventos adversos — Saúde do enxerto e perda do enxerto — Mortalidade Desfechos relatados pelos pacientes: — Qualidade de vida
S	Ensaio clínico randomizado (ECR) e revisões sistemáticas (RS)

Pergunta de Pesquisa: Maribavir é eficaz e seguro em pacientes adultos pós-transplante com CMV refratário com ou sem resistência a tratamento(s) previamente utilizado(s)?

5.3 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

Foram considerados para inclusão nesta RSL apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) que recrutaram adultos pós-transplantados com CMV refratário ou resistente. Os estudos devem comparar o uso do maribavir com o tratamento padrão de acordo com a indicação médica. Não foi feita restrição para data de publicação. Adicionalmente, foram incluídos resumos de estudos apresentados em congressos e conferências, e registros de estudos completos ou em andamento. Os artigos devem estar publicados em inglês, português, espanhol, francês ou italiano.

Critérios de exclusão:

Estudos que não demonstram os desfechos de interesse; estudos observacionais, relatos de caso ou série de casos, estudos em animais, artigos de opinião e/ou comentários, protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto com ausência de resultados, editoriais, diretrizes e estudos com indisponibilidade do artigo completo. Artigos em outras línguas que não estão no critério de inclusão.

5.4 Estratégia de pesquisa

5.4.1 Bases de dados

As buscas eletrônicas das evidências clínicas foram realizadas até 31 de março de 2023. Foram elaboradas estratégias de busca direcionadas à pergunta de estudo com amplo escopo de exploração. As seguintes bases de dados foram utilizadas:

- MEDLINE (via PubMed);
- CENTRAL (via Cochrane Library);
- LILACs.

5.4.2 Termos de busca utilizados

A Tabela S1 (Anexo) descreve as estratégias e termos de busca que foram utilizados nas bases de dados eletrônicas. Os termos de busca definidos foram adaptados conforme os requerimentos individuais de cada base de dados. O número total de artigos encontrados para cada pesquisa pode variar substancialmente a depender da data de realização da pesquisa.

5.4.3 Seleção dos estudos

A busca nas bases de dados foi realizada e as duplicidades foram removidas. A triagem de título e resumo conforme critérios de elegibilidade foi realizada através do website Rayyan®. As publicações selecionadas foram então avaliadas em sua íntegra com base nos critérios de inclusão e exclusão. Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, decidida por meio de consenso.

5.4.4 Recuperação e Extração dos Dados

Os artigos que atenderam a todos os critérios de inclusão e que não preencheram nenhum dos critérios de exclusão foram recuperados eletronicamente via website da revista, base de dados apropriada ou por outras fontes. A descrição dos estudos incluiu dados básicos das publicações, bem como as informações clínico-sociodemográficas e os resultados relevantes ao presente dossiê, incluindo mas não se limitando a autor e ano; delineamento do estudo; local de realização do estudo; número de participantes; população; tecnologia avaliada vs comparador; dosagem/frequência/duração do tratamento com a medicação; desfechos de interesse (relacionados a eficácia e segurança); resultados por braço do estudo; e tamanho do efeito (IC 95%).

5.4.5 Análise de qualidade de estudo e risco de viés

A avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados foi avaliada pelo instrumento Risk of bias of randomized trials (RoB 2.0). Para cada resultado do estudo de interesse serão avaliados cinco domínios referentes a possíveis vieses do estudo:

1. Viés no processo de randomização
2. Viés devido a desvios da intervenção pretendida
3. Viés devido a dados faltantes
4. Viés na aferição dos desfechos
5. Viés no relato dos desfechos

Cada domínio pode ser avaliado como a) baixo risco de viés, b) alguma preocupação ou c) alto risco de viés. O julgamento sobre o risco de viés decorrente de cada domínio é proposto por um algoritmo, com base em questões sinalizadoras, que auxiliam o revisor a avaliar os fatores importantes para cada domínio. Além disso, para cada estudo, teremos o risco de viés geral, que é considerado como sendo o menos favorável entre todos os domínios avaliados.

5.4.6 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada de acordo com o sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Os critérios GRADE são utilizados para determinar a confiança nos achados de um conjunto de evidências, tipicamente sintetizadas em uma metanálise. Mesmo na ausência de metanálises, é possível avaliar a qualidade da evidência em relação a todos os critérios previstos pelo GRADE, com exceção do domínio “heterogeneidade”.

Para cada desfecho, a qualidade é inicialmente considerada ‘alta’ e subsequentemente pode ser graduada para baixo aos níveis ‘moderada’, ‘baixa’, ou ‘muito baixa’, a depender da avaliação de cinco critérios: 1) risco de viés dos estudos individuais, 2) evidência indireta, 3) heterogeneidade, 4) imprecisão e 5) viés de publicação. Um avaliador foi responsável pelo julgamento dos critérios para cada desfecho, com justificativa e racional apresentados nas tabelas de sumarização dos achados. Um segundo avaliador independente foi responsável por revisar cada julgamento e, em caso de discordâncias, um consenso foi obtido por meio de discussão interna entre os autores.

5.5 RESULTADOS

Foram obtidos 65 resultados do Pubmed, 56 resultados do LILACs e 47 resultados da Cochrane Library, totalizando 168 resultados dentre todas as bases bibliográficas. Após exclusão pelo método descrito de triagem a partir de seus títulos e resumos, foram selecionados 34 artigos para leitura do texto completo. Após exclusão de 12 estudos que não se obteve acesso, 21 estudos tiveram os textos completos avaliados sendo 2 incluídos nessa revisão. A *Figura 9* apresenta o fluxograma PRISMA de inclusão dos estudos. A Tabela com a lista dos estudos excluídos pode ser encontrada na Tabela S2 (Anexo).

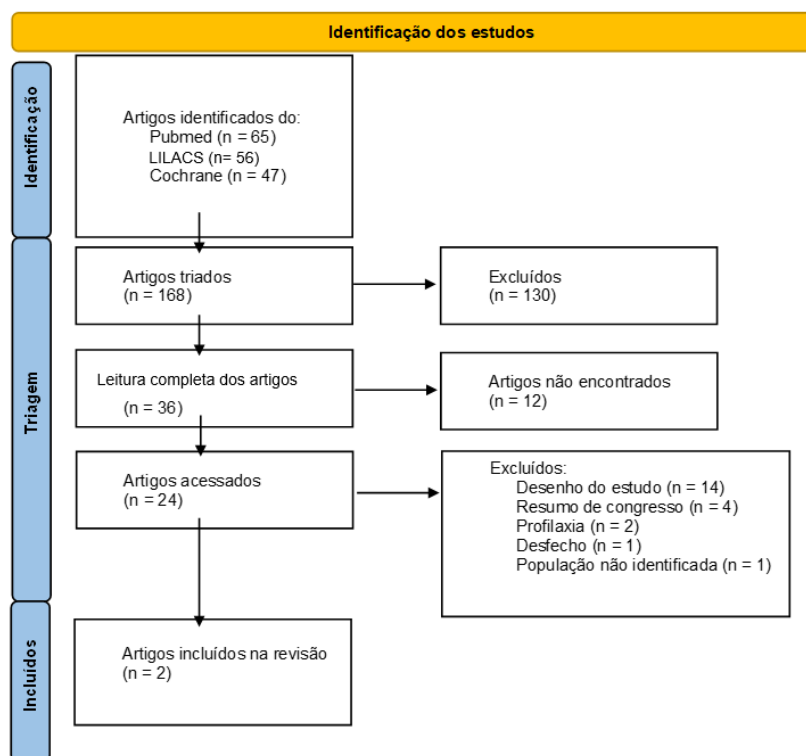


Figura 9 Fluxograma PRISMA para inclusão dos estudos

Descrição dos estudos identificados

Papanicolau e colaboradores, 2018 – Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study

Papanicolau e colaboradores publicaram um estudo fase II, randomizado, duplo-cego controlado por placebo, em 27 centros dos Estados Unidos para avaliação de segurança, eficácia e tolerabilidade com diferentes doses de maribavir em pacientes resistentes ou refratários ao CMV (56). Foram recrutados 120 pacientes transplantados para avaliação do uso de maribavir (transplante de células hematopoiéticas ou de órgãos sólidos) que receberam doses de 400, 800, 1200mg de maribavir via oral 2 vezes ao dia ou comprimidos placebo. Os desfechos avaliados foram concentração indetectável de DNA de CMV no plasma (<200 cópias/mL) em 2 amostras consecutivas pós-basal separadas por pelo menos 5 dias de diferença dentro das 6 primeiras semanas de tratamento. Como desfechos secundários, o tempo até o primeiro DNA indetectável do CMV no plasma em qualquer momento e o tempo até a primeira recorrência do CMV. Para análise de segurança também foram avaliados os eventos adversos emergentes do tratamento. Foram avaliados subgrupos com base no órgão transplantado. Foram avaliados eventos adversos emergentes do tratamento.

Os pacientes receberam maribavir por uma média de 75 dias. Para os resultados do desfecho primário, na população intenção de tratar (ITT), 67% (80/120; IC 95%, 57-75%) dos pacientes tiveram

<200 cópias/mL em 6 semanas com proporção similar entre as doses oferecidas sendo que 75% (86 pacientes) alcançaram DNA de CMV indetectável. A Tabela 8 abaixo mostra os desfechos de eficácia para ITT.

Tabela 8 Desfechos do estudo Papanicolau et al 2018.

Desfecho	Maribavir 400mg (n=40)	Maribavir 800mg (n=40)	Maribavir 1200mg (n=40)	Todas as doses (n=120)
Pacientes com DNA de CMV indetectável nas 6 semanas				
Sim	28 (70%)	25 (62,5%)	27 (67,5%)	80 (66,7%)
Não	12 (30%)	15 (37,5%)	11 (27,5%)	38 (31,7%)
Dados faltantes	0	0	2 (5%)	2 (1,7%)
Efeito estimado por grupo				
Taxa estimada <i>clearance</i>	0.70	0.63	0.68	0.67
IC 95%	0.53-0.83	0.46-0.77	0.51-0.81	0.57-0.75

Adaptado de Papanicolau et al, 2018 (77).

O tempo médio para confirmar DNA de CMV indetectável no plasma foi de 24 dias (95% CI, 15–31), 28 dias (95% CI, 15–38) e 22 dias (95% CI, 19–30) para os grupos que tomaram as doses de 400, 800 e de 1200 mg, respectivamente.

Na população por protocolo, DNA de CMV <200 cópias/mL na semana 6 foi 71% (65/91; IC 95%, 61–80%) dos pacientes, sendo que a porção foi numericamente maior no grupo de 1200 mg (78% [21/27]; 95% CI, 58–91%) em comparação com o grupo de 400 mg (71% [22/31]; 95% CI, 52–86%) e 800 mg (67% [22/33]; 95% CI, 48–82%). A recorrência de viremia de CMV, dos 86 pacientes que obtiveram DNA de CMV plasmático indetectável confirmado durante o estudo, 30 (35%; 95% CI, 25–46%) apresentaram viremia recorrente de CMV sendo que 25 estavam em tratamento com maribavir no momento da recorrência. Destes pacientes, 13/25 (52%; 400 mg, n = 4; 800 mg, n = 6; 1200 mg, n = 3) desenvolveram novas mutações em UL97, conhecidas por conferir resistência ao maribavir (T409M em 10, H411Y em 3). Os pacientes com viremia recorrente por CMV permaneceram ou retomaram o tratamento com maribavir por uma média de 5 semanas (intervalo, 0–19) após a recorrência. A probabilidade de recorrência após se tornar indetectável foi de 23% em 6 semanas e 30% em 12 semanas.

Proporções semelhantes de receptores de TCH e TOS tiveram respostas virológicas em 6 semanas (70% vs 64%); a taxa de recorrência do CMV foi menor entre os receptores TCH (26% vs 40%). Entre os pacientes com infecção sintomática por CMV ou doença por CMV no início do estudo, as manifestações associadas ao CMV melhoraram na semana 6 em 24/34 (71%) pacientes avaliáveis e foram resolvidas em 6/34 (18%) desses pacientes. Os sintomas/doença associados ao CMV não foram analisáveis em 9 pacientes na semana 6 (total de mortes, n = 4: mortes por TOS, n = 3 [doença por CMV, n = 1; infecção sintomática por CMV, n = 2] e morte por TCH, n = 1 [doença por CMV]; retirado pelo investigador, n = 2; retirado do medicamento do estudo devido a EAs, n = 3 [retirado do estudo, n = 1; continuado no estudo, n = 2]).

Com relação aos eventos adversos, a disgeusia foi o mais comum (65%), com incidência numericamente maior no grupo 1200 mg. A maioria foram descritos como sabores “metálicos” ou “amargos”. Náuseas e vômitos foram relatados em 34% e 29%, respectivamente, com incidências semelhantes entre as doses. Infecção por CMV foi relatada em 23% dos pacientes em geral.

Com relação a incidência ou progressão da doença por CMV foi relatada em 7 pacientes (pneumonia por CMV, n = 3; gastroenterite por CMV, n = 2; coriorretinite por CMV, n = 1 ; encefalite por CMV, n = 1) e a descontinuação do maribavir foi devido a EAs em 41/120 (34%) pacientes. Os EAs mais comuns que levaram à descontinuação do maribavir foram infecções por CMV (17/41, 42%) ou doença por CMV (4/41, 10%). EAs gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia) resultaram na descontinuação do tratamento em 3 pacientes; disgeusia levou à descontinuação de maribavir em 1 paciente.

Durante o estudo, 27% (32/120) dos pacientes morreram após um acompanhamento médio de 22 semanas (intervalo, 1–41); a mortalidade foi semelhante entre os braços de tratamento. Houve 4 mortes atribuídas ao CMV (pneumonia por CMV, n = 2; infecção por CMV, n = 1; encefalite por CMV, n = 1). O investigador do centro considerou 1 morte, no grupo de 800 mg BID, possivelmente relacionada ao maribavir (falência de múltiplos órgãos).

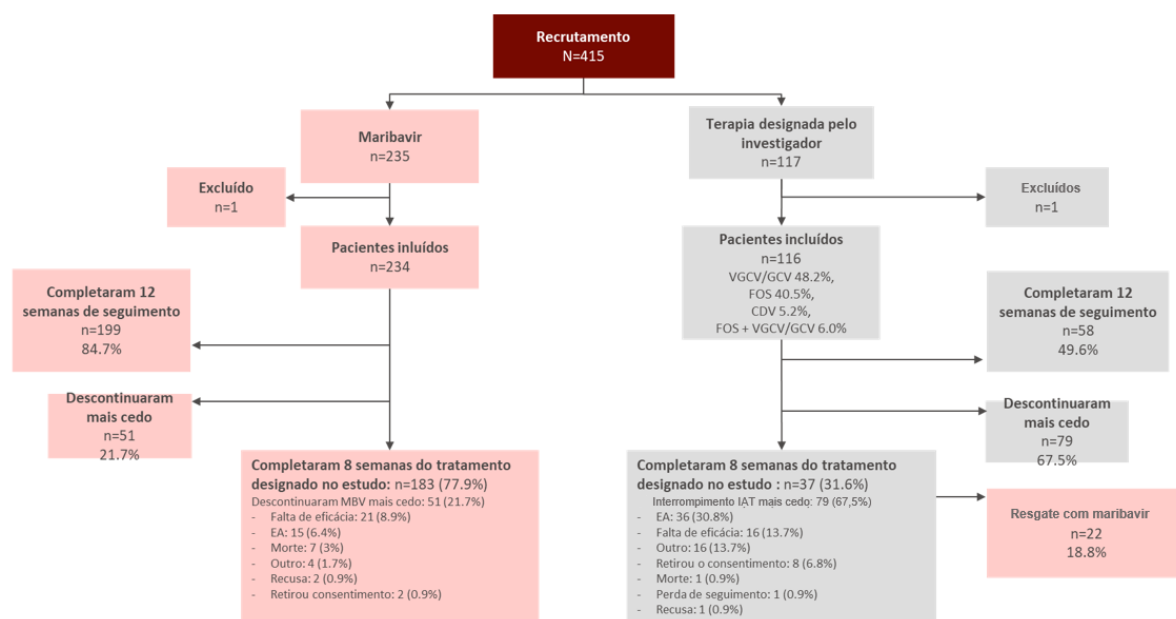
Insuficiência renal foi relatada em 19/120 (16%) do total de pacientes (400 mg, n = 3; 800 mg, n = 7; 1200 mg, n = 9). Todos, exceto 1, desses 19 pacientes tinham história de doença renal crônica ou creatinina elevada. O agravamento da insuficiência renal foi considerado relacionado ao medicamento do estudo em 3 pacientes. Em 1 paciente, a insuficiência renal foi relatada como relacionada a administração concomitante de foscarnet (para meningoencefalite por vírus herpes simplex). Ao todo, 3 eventos (1 por grupo) foram fatais; nenhum destes foi considerado relacionado com maribavir. A frequência de EAs renais foi semelhante em pacientes com transplante renal em comparação com outros receptores de TOS ou TCH.

Neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos <1000/ μ L) foi presente em 17/106 (16%) pacientes no início do estudo e um total de 12/106 (11% dos pacientes tiveram ≥ 1 ocorrência de neutropenia durante o estudo, com taxas semelhantes entre as doses.

Em conclusão, o tratamento com Maribavir em doses ≥ 400 mg foi eficaz para o tratamento de CMV refratário e/ou resistente entre pacientes que receberam transplante alogênico de células hematopoiéticas e pacientes que receberam transplante de órgãos sólidos. Sendo que houve a resolução da viremia por CMV em 2/3 dos pacientes dentro de 6 semanas de tratamento, no qual nenhum novo risco à segurança foi identificado e os resultados suportam a segurança e tolerabilidade de administração de maribavir por até 24 semanas. Somado a isso, não houve evidência de dose relacionada a mielossupressão. Maribavir representa, portanto, uma terapia promissora para pacientes com opções de tratamento limitadas e um risco significativo de aloenxerto rejeição, infecções oportunistas e mortalidade.

Avery e colaboradores, 2022 Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial

Avery e colaboradores publicaram um ensaio clínico multicêntrico aberto de fase 3 com 352 pacientes refratários com ou sem resistência ao CMV com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do medicamento nessa população, o estudo SOLSTICE (49). O recrutamento dos pacientes e seus desfechos podem ser encontrados na Figura 10. Foi avaliado o uso de maribavir com dose de 400mg administrado via oral 2 vezes por dia comparado a outros antivirais utilizados na prática clínica (valganciclovir, ganciclovir, foscarnet e/ou cidofovir) (49).



EA: evento adverso CDV: cidofovir FOS: foscarnet GCV: ganciclovir MBV: maribavir VGC: valganciclovir IAT: compilado de antivirais do braço comparador

Figura 10 Recrutamento e desfechos de pacientes no ensaio SOLSTICE

Para os desfechos primários, maribavir foi superior para *clearance* viral de CMV em comparação com os outros antivirais ao final da 8ª semana (55,7% versus 23,9%, com diferença ajustada de 32,8% e IC de 95%: 22,8 – 42,74%; $p < 0,001$). A análise de sensibilidade múltipla corrobora com a eficácia de maribavir para o desfecho primário versus outros antivirais.

Para a análise de subgrupo, a resolução da viremia do CMV foi consistente.

Com relação aos desfechos secundários, uma proporção maior de pacientes randomizados para maribavir versus outros antivirais demonstrou *clearance* do CMV e controle de sintomas no final da semana 8, mantidos até a semana 16 (18,7% vs. 10,3%; diferença ajustada: 9,5%; IC 95%: 2,02–16,88%; $p = 0,01$). Este efeito foi consistente nas semanas 12 (22,6% vs 10,3%; $p < 0,001$) e 20 (18,3% vs 9,4%; $p = 0,008$). A Figura 11 mostra os desfechos e resultados do estudo.

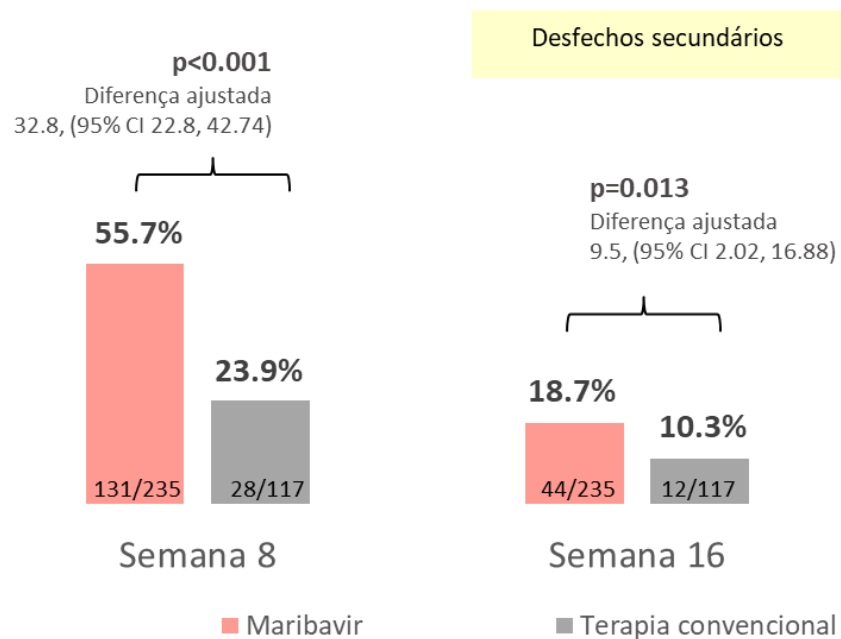


Figura 11 Desfechos primário e secundário comparando maribavir com outros antivirais.

Foi apresentado um forest plot com as análises de subgrupos. É possível observar que o resultado de maribavir é consistente principalmente com relação ao tipo de transplante (TOS ou TCH alo) e ao antiviral utilizado (Figura 12).

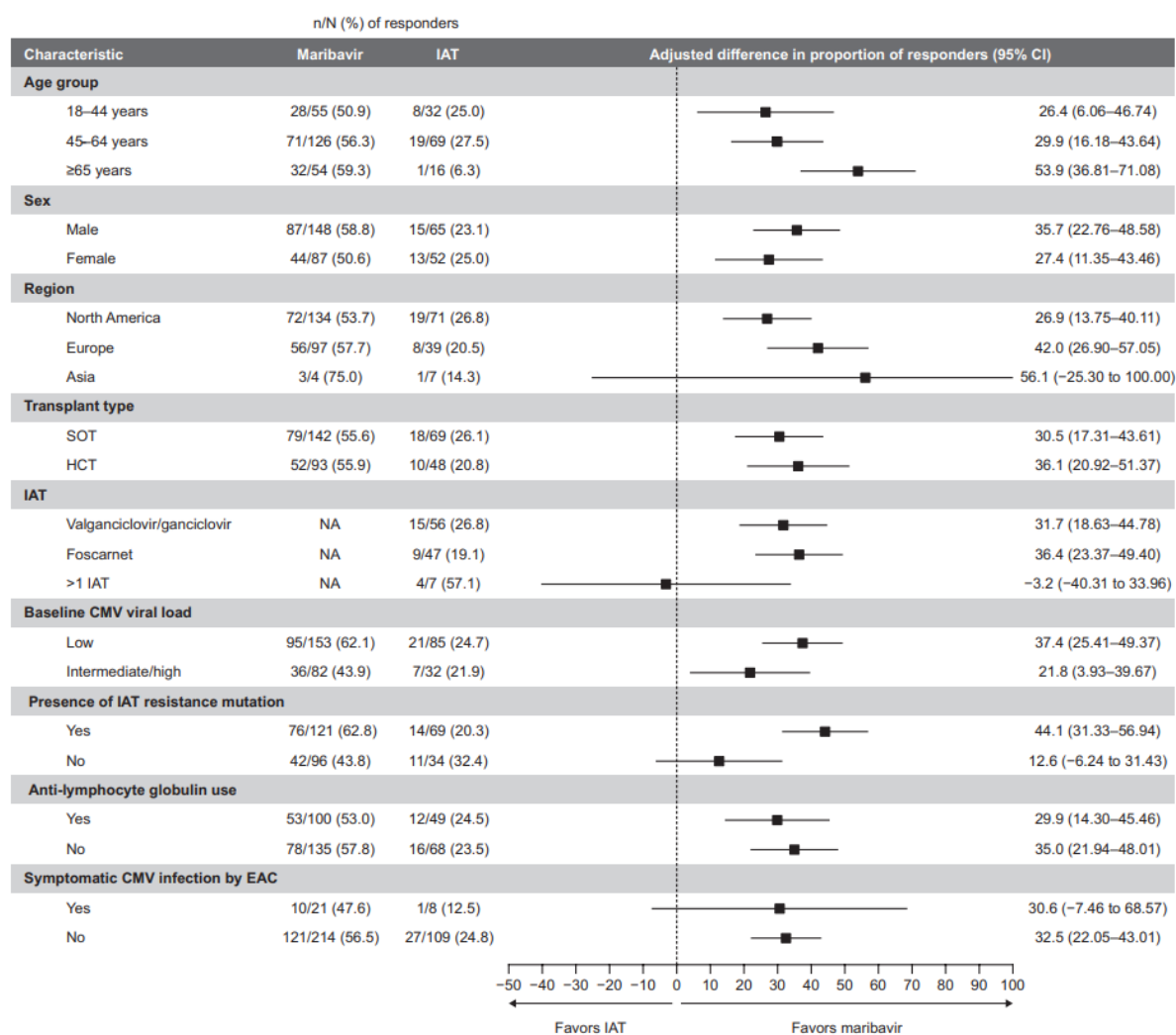


Figura 12 Florest plot com análises de subgrupos do estudo SOLSTICE. Clearance viral CMV.

Adaptado do estudo SOLSTICE (49). Diferenças entre os subgrupos ajustadas para fator(es) de estratificação aplicável(eis) do nível basal de DNA de CMV (baixo ou intermediário/alto) e TOS e THC alo no final de 8 semanas; A infecção sintomática por CMV no início do estudo foi determinada por um EAC independente e cego.

Abreviaturas: IC, intervalo de confiança; CMV, citomegalovírus; EAC, Comitê de Adjudicação de Endpoint; TCH, transplante de células hematopoiéticas; IAT, antivirais comparadores; NA, não aplicável, pois as diferenças ajustadas entre grupos utilizaram o grupo completo de maribavir; TOS, transplante de órgão sólido.

Quanto aos eventos adversos (EA), ao todo, foram notificados 40 óbitos sendo 8 mortes pela doença por CMV (maribavir: 4 [1,7%]; outros antivirais: 4 [3,4%]). A mortalidade por todas as causas foi de 11,5% com maribavir versus 11,1%. Neutropenia foi o EA relatado com mais frequência no grupo dos outros antivirais (maribavir: 9,4%; outros antivirais: 22,4%), com maior frequência em pacientes tratados com ganciclovir/valganciclovir (33,9%). No grupo que recebeu maribavir, a leucopenia ocorreu com menor frequência versus ganciclovir/valganciclovir (3,0% vs 12,5%). Hipocalcemia e lesão renal aguda (LRA) ocorreram com menos frequência no grupo maribavir versus foscarnet (3,4% vs 19,1% e 8,5% vs 21,3%, respectivamente). Para EA relacionados ao tratamento (Tabela 9), a neutropenia foi menos frequente com maribavir versus ganciclovir/valganciclovir (1,7% vs 25,0%) (Figura 13) e lesão renal aguda foi menos frequente com maribavir versus foscarnet (1,7%

vs 19,1%) (Figura 14). Disgeusia foi o EA mais comum no grupo que recebeu maribavir, mas foi transitório e não interferiu no peso dos pacientes (37,2% vs. 3,4%).

Incidência de neutropenia relacionada ao tratamento

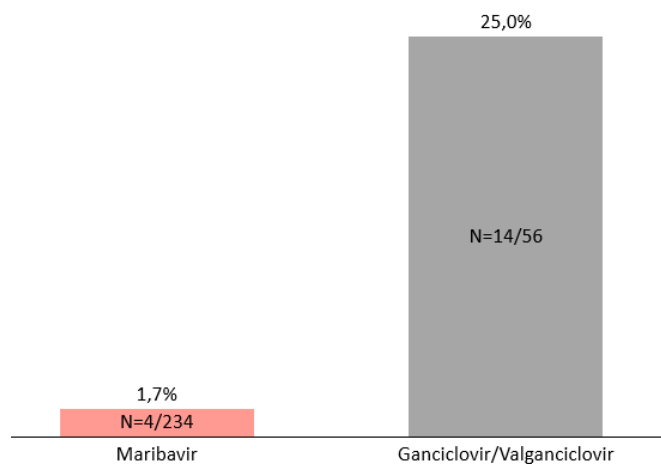


Figura 13 Incidência de neutropenia relacionada ao tratamento comparando maribavir e ganciclovir.

Adaptado de Avery, 2022 (49).

Incidência de lesão renal aguda relacionada ao tratamento

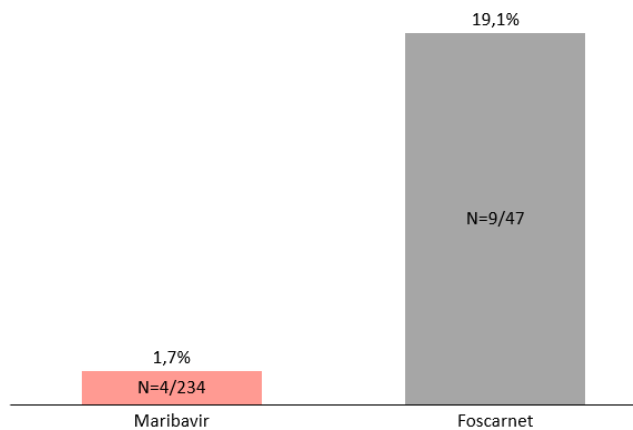


Figura 14 Incidência de lesão renal aguda relacionada ao tratamento comparando maribavir e foscarnet.

Adaptado de Avery, 2022 (49).

Tabela 9 Eventos adversos emergentes do tratamento que ocorrem em $\geq 10\%$ dos pacientes em qualquer grupo de tratamento ou para terapia atribuída pelo investigador individual.

Termo preferido da classe de órgãos do sistema	Maribavir (n = 234)	Outros antivirais (n = 116)	Ganciclovir/Valganciclovir (n = 56)	Foscarnet (n = 47)	Cidofovir (n = 6)
Qualquer EART	288 (97,4)	106 (91,4)	51 (91,1)	43 (91,5)	5 (83,3)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático					
Anemia	29 (12,4)	14 (12,1)	4 (7,1)	9 (19,1)	0
Leucopenia	7 (3,0)	8 (6,9)	7 (12,5)	1 (2,1)	0
Neutropenia	22 (9,4)	26 (22,4)	19 (33,9)	7 (14,9)	0
Problemas gastrointestinais					
Diarreia	44 (18,8)	24 (20,7)	13 (23,2)	9 (19,1)	1 (16,7)
Náusea	50 (21,4)	25 (21,6)	8 (14,3)	14 (29,8)	1 (16,7)
Vômitos	33 (14,1)	19 (16,4)	7 (12,5)	8 (17)	2 (33,3)
Distúrbios gerais e condições no local de administração					
Fadiga	28 (12,0)	10 (8,6)	7 (12,5)	3 (6,4)	0
Edema periférico	17 (7,3)	9 (7,8)	3 (5,4)	5 (10,6)	0
Pirexia	24 (10,3)	17 (14,7)	6 (10,7)	9 (19,1)	2 (33,3)
Infecções e infestações					
CMV viremia	24 (10,3)	6 (5,2)	4 (7,1)	1 (2,1)	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição					
Hipocalcemia	8 (3,4)	11 (9,5)	1 (1,8)	9 (19,1)	1 (16,7)
Hipomagnesemia	9 (3,8)	10 (8,6)	2 (3,6)	7 (14,9)	1 (16,7)
Hipofosfatemia	4 (1,7)	5 (4,3)	0	5 (10,6)	0
Distúrbios do sistema nervosa					
Disgeusia	87 (37,2)	4 (3,4)	2 (3,6)	0	1 (16,7)
Dor de cabeça	19 (8,1)	15 (12,9)	6 (10,7)	8 (17)	0
Parestesia	4 (1,7)	5 (4,3)	0	5 (10,6)	0
Distúrbios renais e urinários					
Lesão renal aguda	20 (8,5)	11 (9,5)	1 (1,8)	10 (21,3)	0
Distúrbios vasculares					
Hipertensão	9 (3,8)	8 (6,9)	1 (1,8)	6 (12,8)	0

Legenda: Os dados são apresentados como n (%). O grupo cidofovir não foi considerado na aplicação do ponto de corte de 10% devido ao baixo número de pacientes (n = 6). O período de observação durante o tratamento começou no momento do início do tratamento atribuído ao estudo até 7 dias após a última dose do tratamento atribuído ao estudo ou até 21 dias se o cidofovir foi usado, ou até o início do tratamento de resgate com maribavir ou até o tratamento para CMV fora do estudo, o que ocorrer primeiro. Os eventos adversos foram codificados utilizando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias, versão 23.0.

Abreviaturas: CMV, citomegalovírus; EART, evento adverso relacionado ao tratamento.

Maribavir foi **superior aos outros antivirais no que diz respeito ao clearance do CMV** em receptores de transplante com infecção por CMV refratária com ou sem resistência (R/R) a tratamentos previamente utilizados. **As análises de sensibilidade demonstraram benefício clínico do maribavir vs. outros antivirais com relação ao clearance viral na semana 8**, independentemente das descontinuações precoces ou a necessidade de tratamento alternativo. **Maribavir demonstrou um melhor perfil de segurança versus ganciclovir/valganciclovir em relação à neutropenia e leucopenia. Também demonstrou melhor perfil de segurança versus foscarnet em relação a lesão renal aguda.** Estes são EAs graves e limitantes do tratamento com ganciclovir/Valganciclovir e foscarnet. Maribavir representa um tratamento promissor para infecções por CMV R/R.

5.6 Avaliação de risco de viés

A validade interna dos estudos incluídos foi avaliada de acordo com o instrumento de risco de viés RoB 2.0. Os dois estudos avaliados apresentaram um baixo risco de viés, ainda que o estudo fase III seja aberto, devido à natureza complexa do manejo de uma infecção por CMV refratário/resistente sem opção terapêutica disponível. O estudo aberto permite que questões éticas possam prevalecer às questões estatísticas, para que os pacientes incluídos possam ter a chance de resgate e preservação da vida.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Avery, 2022						
	Papanicolaou, 2018						

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

Figura 15 Avaliação do risco de viés por Rob 2.0.

Justificativas para os domínios **D1 e D2** (randomização) para Avery 2022 estão a seguir:

D1: como descrito por Avery 2022, os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 2:1 para receber maribavir (400 mg por via oral duas vezes ao dia) ou outros antivirais por 8 semanas por meio de um sistema centralizado de tecnologia de resposta interativa. A randomização foi estratificada por tipo de transplante (TOS/TCH) e nível de DNA do CMV para garantir equilíbrio entre as características dos grupos comparadores. No material suplementar e no protocolo do estudo é demonstrado que todas as dosagens de DNA de CMV foram feitas em um único laboratório central desde a randomização (78,79).

D2: para garantir que não houvesse desvios durante o período de experimentação (pós-randomização) foi descrito na página 75 protocolo do estudo (78), como se deu a sequência de alocamento. Cada participante recebeu um número único de identificação que estava diretamente atrelado a embalagem do produto de experimentação, não podendo, de forma alguma, ser atribuído a mais de um sujeito.

5.7 Qualidade de evidência

Tabela 10 Sumário dos achados para eficácia

Quadro: Uso de maribavir comparado com antivirais como ganciclovir, foscarnet, cidofovir e valganciclovir

População: maiores de 12 anos

Contexto: ambulatorial/hospitalar

Intervenção: Maribavir

Comparação: Antivirais como ganciclovir, foscarnet, cidofovir e valganciclovir

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Efeitos absolutos (IC95%)		Diferença ajustada	Qualidade da evidência (GRADE)	Interpretação
		Maribavir	Antivirais utilizados como comparador			
Clearance viral						
Avery, 2022 (49)	352	131/235 (55,7%)	28/117 (23,9%)	32.8% IC 95%: 22.80—42.74%; P <0,001	⊕⊕⊕○ Moderada	Provavelmente resulta em grande redução na carga viral de pacientes refratários com ou sem resistência a terapias prévias
Papanicolau, 2018 (77)	120	80/120 (67%, IC 95%: 57 - 75%)	NA			
IC, intervalo de confiança; NA, não aplicado						
Classificação da certeza na evidência de acordo com <i>GRADE Working Group</i> Alta: estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito esteja próximo ao da estimativa pontual apresentada Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa pontual do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja próximo da estimativa apresentada, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente Baixa: nossa confiança na estimativa pontual do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa apresentada Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa pontual de efeito apresentada e o resultado é considerado incerto: o verdadeiro valor provavelmente é substancialmente diferente da estimativa apresentada						
Justificativa da qualidade de evidência: No caso de estudos que avaliam intervenções para tratamento de infecções agudas ativas de alto risco, como é o caso do CMV refratário pós-transplante, desenhos abertos são recomendados por Comitês de Éticas para proporcionar que os pacientes incluídos possam ter a chance de resgate e preservação da vida (80). As medidas tomadas no Avery, 2021 (SOLSTICE) para que o estudo tivesse baixo risco de viés foram esclarecidas na seção anterior 5.6 Avaliação de risco de viés. Estudos relatam a relação entre o tempo de viremia e mortalidade, maior carga viral de CMV foi positivamente associada à mortalidade ajustada (6,7,30,81). O clearance viral de CMV é considerado o mecanismo através do qual os antivirais reduzem a doença por CMV (82).						

5.8 Evidências Adicionais

Um estudo retrospectivo que analisou a mortalidade geral e a probabilidade de sobrevivência dos pacientes receptores de TOS e TCH. Em uma análise de 12 meses, a probabilidade de sobrevida global foi de 0,84. A taxa de mortalidade geral foi de 15,6% com 3 (4,4%) óbitos em TOS e 14 (34,1%) em TCH (83). Nenhuma nova perda de enxerto ou novo transplante ocorreu durante o período de acompanhamento da revisão do prontuário. 89,7% (n=61) tinham enxerto funcional e 8,8% (n=6) tinham um enxerto funcional com complicações novas ou contínuas não presentes na última visita do estudo SOLSTICE. Essas observações foram menores do que as estimativas publicadas em populações refratárias e resistentes tratadas relatando mortalidade por tipo de transplante, no entanto, tamanhos de amostra pequenos dos estudos conduzidos anteriormente limitar a comparação. Os resultados mostraram uma evidência adicional de benefício de maribavir para o tratamento de pacientes pós-transplantados (83).

5.9 Discussão das evidências clínicas

Os estudos clínicos fase II e III (SOLSTICE) mostraram que maribavir é seguro e eficaz para o tratamento de pacientes com CMV refratários/resistentes a outros antivirais pós-transplante, uma vez que demonstrou maior clearance viral de CMV (concentração indetectável de DNA de CMV em plasma e viremia) e melhor perfil de segurança quando comparado aos outros antivirais do braço comparador (49,77).

A proporção de pacientes que tiveram clearance viral em uso de maribavir foi superior quando comparada aos antivirais do braço comparador ao final da 8ª semana (55,7% versus 23,9%, $p < 0,001$, com diferença ajustada de 32,8% e intervalo de confiança IC de 95%: 22,8 – 42,74%). Com relação aos desfechos secundários, uma maior proporção de pacientes em uso de maribavir demonstrou clearance viral de CMV e controle de sintomas no final da semana 8, mantido até a semana 16 (18,7% vs. 10,3%; diferença ajustada: 9,5%; IC de 95%: 2,02–16,88%; $P = 0,01$). Este efeito foi consistente nas semanas 12 (22,6% vs 10,3%; $P < 0,001$) e 20 (18,3% vs 9,4%; $P = 0,008$) (49).

Além da eficácia demonstrada através dos desfechos explorados acima, foi demonstrado o perfil de segurança de maribavir versus antivirais comparadores. Considerando eventos adversos (EAs) relacionados ao tratamento, a neutropenia foi menos frequente com maribavir versus valganciclovir/ganciclovir (1,7% vs 25,0%) e lesão renal aguda foi menos frequente com maribavir versus foscarnet (1,7% vs 19,1%). No grupo maribavir, a leucopenia ocorreu com menos frequência versus ganciclovir/valganciclovir (3,0% vs 12,5%). Disgeusia foi o EA mais comum no grupo que recebeu maribavir, mas foi transitório e não interferiu no peso dos pacientes (37,2% vs. 3,4%). Não houve casos de neutropenia relacionada ao tratamento ou lesão renal aguda que levassem à descontinuação no grupo do maribavir; 19,6% dos pacientes

descontinuaram ganciclovir/valganciclovir devido a neutropenia relacionada ao tratamento e 12,8% descontinuaram foscarnet devido a lesão renal aguda relacionada ao tratamento (49).

O estudo SOLSTICE (49), por se tratar de estudo relacionado a uma infecção aguda ativa pós-transplante, por motivos éticos, para permitir que os pacientes incluídos pudessem ter a chance de resgate e preservação da vida, teve desenho aberto. No entanto, medidas foram tomadas no protocolo do estudo para certificar o processo de randomização, alocação das intervenções, mensuração e reporte de dados e desfechos, como uso de sistema centralizado de tecnologia de resposta interativa, alocação individualizada, dosagem de PCR em laboratório único etc. (78,79). Sendo assim, o resultado da avaliação do risco de viés dos estudos mostrou um baixo risco de viés em todos os domínios avaliados.

Considerando a qualidade da evidência, de acordo com a ferramenta GRADE, os especialistas que desenvolveram este documento consideraram a qualidade moderada, ainda que por se tratar de uma infecção aguda, o principal desfecho considerado para redução de doença por CMV seja o *clearance* viral (82). Levando em consideração as evidências apresentadas, pode-se concluir que maribavir atende a uma necessidade médica atual não atendida, sendo a única opção de tratamento com indicação para pacientes adultos pós-transplante com CMV refratários/resistentes a terapias utilizadas anteriormente. Maribavir apresenta um mecanismo de ação diferente dos demais antivirais além de ser o único aprovado pela ANVISA para esta população. Por ser um medicamento oral, permite que o paciente possa ser desospitalizado, o que pode melhorar sua qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) e diminuir custos relacionados ao manejo do paciente.

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1. Pergunta de Pesquisa

A presente avaliação econômica foi construída de forma a responder a seguinte pergunta de pesquisa: “O uso de maribavir é custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos pós-transplantados com infecção por citomegalovírus refratária, com ou sem resistência, a uma ou mais terapias prévias quando comparado ao tratamento antiviral atualmente utilizado no Sistema Único de Saúde brasileiro?” A Tabela 11 mostra o sumário da avaliação econômica.

Tabela 11 Características da avaliação econômica desenvolvida

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Custo-Utilidade
Tecnologia avaliada	Maribavir
Tecnologia comparadora	Terapias antivirais: ganciclovir, valganciclovir e foscarnet
População	Pacientes adultos (18+) pós-transplante com infecção ativa por citomegalovírus (CMV) refratária a terapias prévias (com recorrência e/ou ausência de clearance após tratamento em dosagem e tempo adequado)
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Cenário	Tratamento de infecção a ser realizado no SUS
Desfechos de saúde	Anos de vida ajustado à qualidade (AVAQ)
Custos considerados	Custos diretos médicos, incluindo custos de aquisição e administração de tratamentos, monitoramento e manejo da doença e/ou de eventos adversos
Horizonte temporal	40 anos
Ciclo temporal	4 semanas
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos
Método de modelagem	Cadeia de Markov
Pressupostos do modelo	O modelo assume que o paciente terá acompanhamento regular de viremia por um período (no cenário base considerado como 78 semanas), onde o status de CMV será verificado. Após a primeira fase, o modelo considera sobrevida e função do órgão transplantado, diálise, sobrevida do paciente, assim como EAs tardios como DECH.
Análises de incerteza	Análises de sensibilidade determinística e probabilística, assim como análises de cenários, quando relevantes

6.2. Ciclo e horizonte temporal

A infecção pós-transplante por CMV refratário pode trazer uma série de impactos agudos e tardios na vida de pacientes transplantados imunossuprimidos, como falha no transplante, diálise e mortalidade. Além disso, ainda que a infecção (replicação viral) tenha sido controlada, o CMV permanece em latência nas células (16). Para entender os impactos da infecção por CMV refratária na vida dos pacientes, um modelo de Markov foi desenvolvido com um horizonte temporal 40 anos após o início do tratamento para CMV refratário de forma a incluir todo o

período até a morte da coorte. Uma vez que, de acordo com o Datasus, a média de idade dos pacientes transplantados no Brasil é de 45 anos de idade (67).

A progressão dos pacientes entre os estados de saúde é feita na forma de ciclos de 4 semanas, período que reflete o tempo padrão de tratamento com os antivirais. É aplicada correção de meio-ciclo para diminuir viés do modelo (84).

Um desconto anual de 5,0% nos custos e efeitos clínicos foi adotado conforme preconizado em diretrizes de avaliação econômica do Ministério da Saúde (85).

6.3. Características da coorte

A coorte de pacientes considerada no modelo é composta pela população sujeita a transplantes no SUS, sendo adotada a média de idade dos pacientes transplantados do Datasus de 45 anos de idade (67) e o peso segundo medidas antropométricas relatadas pelo IBGE para a idade (86). A proporção por órgãos transplantados, entretanto, foi ajustada de acordo com o Relatório de Transplantes Realizados (Brasil) em 2022, publicado pelo Ministério da Saúde – Sistema Nacional de Transplantes (32).

As características da coorte são expostas abaixo:

Tabela 12 Características da coorte simulada.

Parâmetro	Valor adotado ($\pm$ SD)
Idade inicial (67)	45,0 anos
Peso (86)	Feminino 65,1 $\pm$ 0,3 kg Masculino 74,6 $\pm$ 0,3 kg
Proporção de gênero (67)	39,5% feminino 60,5% masculino
Tempo desde o transplante	TOS: 47 dias TCH: 73 dias
Proporção de órgãos transplantados (32)	Rim: 46,8% Coração: 3,1% Fígado: 18,7% Pâncreas: 1,2% Pulmão: 0,9% Células hematopoiéticas autólogo: 16,4% Células hematopoiéticas alogênico: 12,9%

6.4. Intervenção

A intervenção adotada foi maribavir, em posologia e tempo de tratamento conforme bula aprovada no Brasil pela ANVISA aprovada no Brasil (14), ainda que no estudo SOLSTICE os pacientes tenham recebido 400 mg de maribavir duas vezes ao dia (BID) por via oral por até 8 semanas (56 dias), tendo em média os pacientes se mantido em tratamento por $52,5 \pm 11,8$ dias (49). A fim de seguir a bula brasileira, a posologia utilizada no modelo é sumarizada abaixo:

Tabela 13 Características de tratamento com maribavir adotadas no modelo de acordo com bula ANVISA.

Parâmetro	Valor
Posologia	400 mg BID
Forma de administração	Oral
Duração de tratamento	56 dias

Maribavir por ser uma alternativa oral para tratamento de CMV refratário, poderia ser utilizado em domicílio (através de disponibilização do Componente Estratégico e possível compra centralizada com disponibilização aos Centros Transplantadores para dispensação quando necessário), o que possibilitaria que os leitos atualmente dedicados às longas permanências de hospitalização devido ao uso principalmente de ganciclovir IV fossem utilizados para realização de mais transplantes.

6.5. Comparadores

Os comparadores adotados foram os tratamentos antivirais para CMV utilizados no contexto do SUS de acordo com centros transplantadores brasileiros, ainda que não tenham indicação para refratariedade/resistência (2,44,87). Atualmente são aprovados para uso no Brasil pela Anvisa os medicamentos ganciclovir (GCV) e valganciclovir (vGCV), entretanto, centros de transplantes no país citam o uso de foscarnet (FOS), adquirido via importação ou através de centros tratadores de HIV (10), em caráter de exceção, para pacientes que tenham falhado ao GCV ou vGCV e não possuem outra alternativa – medida extrema de emergência devido à alta necessidade médica não atendida.

Para GCV e vGCV foram consideradas as posologias indicadas em bula Anvisa (68,69), enquanto documentos do Componente Estratégico foram consultados para verificar posologia de FOS (66). Os tratamentos tiveram duração referente à média de dias tolerados por cada antiviral no estudo SOLSTICE (49). No Brasil, os medicamentos IV (GCV e FOS) são administrados através da utilização dos códigos de “Tratamento de Intercorrências Pós-transplante” pois são de utilização hospitalar, demonstrando a quantidade de dias de ocupação de leito do braço comparador.

A proporção de uso dos antivirais no braço comparador foi baseada em estimativas de 15 especialistas brasileiros consultados durante o ano de 2023 que atuam em centros públicos. Segundo eles, a maioria dos pacientes que chegam a ter uma infecção por CMV refratária/resistente a terapias prévias, seguem em uso de ganciclovir (por vezes em dose

dobrada) por mais dias internado, até tolerância ou *clearance* viral. Pela dificuldade de acesso, o uso de foscarnet se dá apenas em casos extremos em órgãos sólidos, já em medula, pela frequente neutropenia causada por ganciclovir, o uso de foscarnet é maior.

A posologia, duração de tratamento e proporção de uso dos antivirais é detalhada abaixo:

Tabela 14 Características do tratamento com antivirais utilizados.

Ativo	Posologia (forma de administração)	Duração de tratamento	Proporção de uso
Ganciclovir (GCV)	5mg/kg BID (endovenoso)	39,2 dias	TOS: 90,0% TCH: 65,0%
Valganciclovir (vGCV)	900mg BID (oral)	39,5 dias	TOS: 2,0% TCH: 2,0%
Foscarnet (FOS)	60mg/kg TID (endovenoso)	32,4 dias	TOS: 8,0% TCH: 35,0%

Legenda: BID: 2 vezes ao dia; TID: 3 vezes ao dia; Q1W: 1 vez por semana; TOS: transplante de órgãos sólidos; TCH: transplante de células hematopoéticas

6.6. Desfechos

Seguindo as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (88), o desfecho de saúde considerado foram anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).

A diferença de custo e efetividade entre intervenção e comparador foi definida através da equação de razão de custo-efetividade incremental (RCEI, do inglês *incremental costeffectiveness ratio* [ICER]) descrita abaixo:

Equação 1 Cálculo de razão de custo-utilidade incremental (RCEI).

$$RCUI = \frac{Custo_{maribavir} - Custo_{comparador}}{AVAQ_{maribavir} - AVAQ_{comparador}}$$

6.7. Estrutura do modelo

O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel com base em uma estrutura de cadeia de Markov incluindo estados de saúde mutuamente excludentes que refletem o estado de infecção por CMV e/ou a sobrevivência do paciente. A Tabela 15 traz as definições dos estados de saúde do modelo.

Tabela 15 Definições de estados de saúde do modelo.

Estado de saúde	Definição
csCMV	Paciente com viremia detectável de CMV, clinicamente significativo
n-csCMV	Paciente sem viremia detectável de CMV
Morto	Paciente que foi a óbito

O modelo possui duas fases (Figura 16):

- Na Fase 1 o paciente é presumido em acompanhamento médico e monitoramento recorrente do status de infecção por CMV, tendo assim seu estado de saúde definido como clinicamente significativo (csCMV), não-clinicamente significativo (n-csCMV) ou morto;

- Na Fase 2 o paciente é presumido não mais em monitoramento do status de infecção, tendo apenas acompanhamento médico periódico relativo à saúde geral e do enxerto. Assim, seu estado de saúde é definido como 'vivo' ou 'morto'.

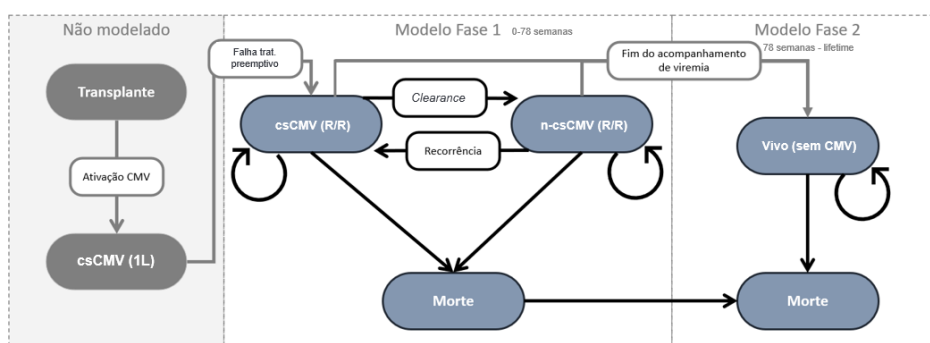


Figura 16 Diagrama da estrutura do modelo.

No cenário base o tempo após o início do tratamento a partir do qual os pacientes passam para a Fase 2 do modelo é assumido como 78 semanas, tempo que reflete o fim do período crítico de acompanhamento para pacientes transplantados (2).

6.8. Dados clínicos

Clearance e recorrências

Os dados de *clearance* de pacientes em uso de maribavir ou outros antivirais foram baseados nos resultados do estudo clínico SOLSTICE (49). Uma análise de subgrupo demonstrou ausência de diferença significativa de eficácia entre os antivirais alocados no braço dos outros antivirais (IAT) e considerando-se que maribavir se mostrou significativamente superior a todos os antivirais isoladamente no desfecho de *clearance* viral em 8 semanas (Figura 12) (49), foi assumido que a eficácia do grupo dos outros antivirais (IAT) assim como assumido do desfecho do SOLSTICE e demonstrado no Forest Plot (Figura 12) (Tabela 16).

Tabela 16 Eficácia desagrupada por antiviral.

Ativo	Clearance em 8 semanas [RR vs maribavir]	Manutenção em 16 semanas [RR vs maribavir]
Maribavir (MBV)	55,7%	18,7%
IAT (qualquer)	23,9% [RR 0,429 (IC95 0,305-0,605)]	10,3% [RR 0,548 (IC95 0,301-0,997)]
(Val-)Ganciclovir* (GCV ou vGCV)	26,8% [RR 0,481 (IC95 0,307-0,752)]	14,3% [RR 0,763 (IC95 0,381-1,528)]
Foscarnet (FOS)	19,1% [RR 0,344 (IC95 0,189-0,622)]	8,5% [RR 0,455 (IC95 0,172-1,204)]

*GCV e vGCV foram analisados conjuntamente pois vGCV é pró-droga de GCV.

Foi considerada a possibilidade de até duas recorrências pós-tratamento por paciente, devido à ausência de dados suficientes de recorrências posteriores. Os dados de recorrência foram baseados em resultados dos estudos SOLSTICE e OTUS (49) (89), sendo avaliados como risco de recorrência por tempo em *clearance*.

Os dados adotados de *clearance* e recorrência são detalhados na Tabela 17.

Tabela 17 Probabilidades por ciclo de *clearance* e recorrência.

Probabilidade (por ciclo)	Maribavir	IAT
Clearance em 8 semanas	55,7%	23,9%
Clearance após 8 semanas	33,4%	12,8%
1ª recorrência em 12 semanas pós-clearance	10,0%	14,3%
1ª recorrência em 12 a 20 semanas pós-clearance	2,1%	2,1%
1ª recorrência após 20 semanas pós-clearance	0,3%	0,3%

Mortalidade

Para refletir a complexidade dos fatores que afetam o risco de morte dos pacientes com CMV-RR foram adotadas abordagens de mortalidade concomitantes e complementares, como demonstrado na Tabela 18.

Tabela 18 Taxas de mortalidade complementares adotadas no modelo.

Tipo	Variáveis relacionadas	Referência
Mortalidade geral	Idade média Proporção de gênero	Tábuas de mortalidade (90)
Mortalidade transplante-específica	Tipo de transplante Tempo pós-transplante	Registro Brasileiro de Transplantes (91)
Mortalidade CMV-específica	Tipo de transplante Estado de saúde (cs-CMV ou ncs-CMV) Tempo desde início do tratamento	Estudo SOLSTICE (49)

As diferentes taxas de mortalidade foram conjuntamente consideradas de forma que a cada ciclo e para cada subgrupo da coorte (considerando estado de saúde, tipo de transplante primário e necessidade de retransplante) o maior risco de morte foi adotado.

a. Mortalidade geral

Devido ao longo horizonte de tempo da análise, a mortalidade geral da população foi adotada com base em tábuas de mortalidade por idade (0 a 80 anos) e gênero (masculino e feminino) disponibilizadas pelo IBGE (90).

b. Mortalidade transplante-específica

A mortalidade específica de pacientes transplantados foi considerada com base em dados do Registro Brasileiro de Transplantes (91), apresentada na Figura 17.

Para obtenção dos riscos de morte necessários foram calculadas as probabilidades condicionadas de morte, conforme Equação 2:

Equação 2 Cálculo de sobrevida condicionada.

$$\ln(S_{x+a \text{ anos} | \text{vivo em } x \text{ anos}}) = \frac{\ln(RR_{x+a \text{ anos vs } x \text{ anos}})}{\Delta_{\text{anos}}}$$

Assim, foram adotados no modelo os riscos de morte apresentados na Tabela 19.

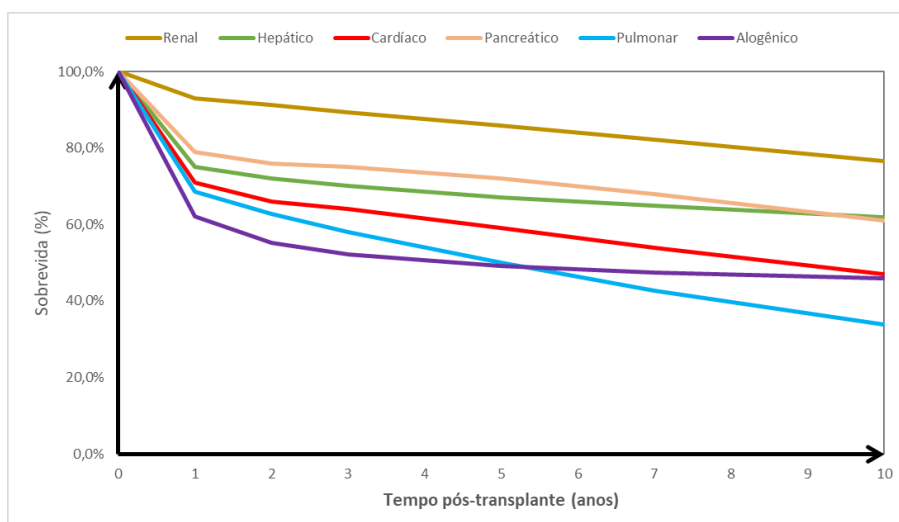


Figura 17 Sobrevida de pacientes transplantados.

Imagem produzida com base em dados do Registro Brasileiro de Transplantes (91).

Tabela 19 Riscos de morte por tempo em pacientes transplantados.

Tipo de transplante	Risco de morte em 1 ano	Risco de morte entre 1 e 2 anos	Risco de morte entre 2 e 3 anos	Risco de morte entre 3 e 5 anos	Risco de morte entre 5 e 10 anos
Renal	7,01%	1,94%	1,98%	2,04%	2,24%
Hepático	25,00%	4,00%	2,78%	2,17%	1,54%
Cardíaco	29,00%	7,04%	3,03%	3,99%	4,45%
Pancreático	21,00%	3,80%	1,32%	2,02%	3,26%
Pulmonar	31,35%	8,71%	7,39%	7,13%	7,55%
TCH alo	37,98%	10,89%	5,43%	2,91%	1,36%

TCH alo: transplante de células hematopoieticas alogênico.

c. Mortalidade CMV-específica

Por fim a mortalidade dos pacientes com infecção por CMV foi considerada com base nos resultados de mortalidade do estudo SOLSTICE (49). Os riscos adotados são expostos abaixo:

Tabela 20 Risco de morte durante tratamento anti-CMV.

Risco de morte por tempo após início de tratamento	TOS (por ciclo)	TCH (por ciclo)
Semanas 0 a 4	0,00%	0,00%
Semanas 4 a 8	3,32%	8,51%
Semanas 8 a 20	csCMV: 2,50% n-csCMV: 1,28%	csCMV: 2,50% n-csCMV: 1,28%
Semanas 20+	csCMV: 2,50% n-csCMV: 1,28%	csCMV: 2,50% n-csCMV: 1,28%

Complicações

O modelo inclui taxas de complicações relacionadas ao transplante e potencialmente exacerbadas pela infecção com CMV, sendo essas: perda do enxerto e doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).

Os riscos de perda de enxerto em pacientes com ou sem infecção ativa por CMV foram retirados de estudo publicado por Hakimi e colaboradores (7). Os valores adotados são mostrados abaixo:

Tabela 21 Risco de perda de enxerto por estado de infecção por CMV (7).

Estado de saúde	Risco de perda de enxerto (por ciclo)	Risco relativo
csCMV	0,40%	3,04
n-csCMV	0,13%	

O risco de DECH em pacientes sem infecção ativa por CMV foi retirado de estudo publicado por Hahn e colaboradores (92), enquanto o risco em pacientes com infecção ativa foi estimado com base no *Hazard Ratio* reportado por Cantoni e colaboradores (93). Os valores adotados são mostrados abaixo:

Tabela 22 Risco de DECH por estado de infecção por CMV (92,93).

Estado de saúde	Risco de DECH (por ciclo)	<i>Hazard Ratio</i>
csCMV	23,12%	2,18
n-csCMV	11,36%	

Eventos Adversos

No modelo foram considerados os eventos adversos graus III e IV com incidência de ao menos 10% no estudo SOLSTICE ou considerados clinicamente importantes. Foram adotados os riscos de desenvolvimento de eventos reportados no estudo SOLSTICE para maribavir e para o braço de outros antivirais (49). Os valores adotados são mostrados na Tabela 23:

Tabela 23 Risco de evento adverso por tratamento anti-CMV.

Evento Adverso	Maribavir (MBV)	(Val-)Ganciclovir (GCV ou vGCV)	Foscarnet (PMA)
Insuficiência renal aguda	4,02%	4,22%	4,22%
Anemia	3,44%	4,71%	4,71%
Diarreia	4,51%	5,20%	5,20%
Disgeusia	7,96%	2,38%	2,38%
Fadiga	2,45%	1,71%	1,71%
Neutropenia febril	0,34%	1,03%	1,03%
Cefaleia	1,78%	2,72%	2,72%
Leucopenia	1,27%	2,22%	2,22%
Náusea	5,00%	4,71%	4,71%
Neutropenia	7,88%	10,76%	10,76%
Pirexia / Hipertermia	2,36%	3,39%	3,39%
Insuficiência renal crônica	0,17%	1,03%	1,03%
Trombocitopenia	1,86%	2,22%	2,22%
Emese	4,02%	3,39%	3,39%

Qualidade de vida

A qualidade de vida dos pacientes em cada ciclo foi estimada com base nas utilidades por transplante, estado de saúde, presença de eventos adversos e complicações:

- Utilidade base por transplante

Os valores de utilidade por transplante foram baseados em dados do estudo SOLSTICE, mensurados através da ferramenta EQ-5D-5L ao início e durante o percorrer do estudo (49). Os resultados de utilidade considerados são mostrados a seguir:

Tabela 24 Utilidade base por tipo de transplante.

Tipo de transplante	Utilidade ao início do estudo	Utilidade após 8 semanas
TOS	0,808	0,838
TCH	0,712	0,694

TOS: transplante de órgãos sólidos; TCH: transplante de células hematopoiéticas

- Utilidade por estado de saúde

Os valores de utilidade por estado de saúde foram baseados em um estudo de time trade-off (TTO) com uso de questionários aplicando vinhetas, mensurados através da ferramenta EQ-5D-5L (94). Os valores de desutilidade foram estimados através da comparação com os valores do estado n-csCMV. Os resultados adotados são mostrados a seguir:

Tabela 25 Desutilidade de doença ativa por CMV.

Estado de saúde	Utilidade reportada (±DP)	Desutilidade (vs. n-csCMV)
n-csCMV	0,815 ± 0,326	-
a-csCMV	0,635 ± 0,462	-0,180
s-csCMV	0,443 ± 0,543	-0,372

n-csCMV: infecção por CMV não clinicamente significativa; a-csCMV: infecção por CMV clinicamente significativa assintomática; s-csCMV: infecção por CMV clinicamente significativa sintomática; DP: desvio padrão

Para a estimativa de desutilidade por complicações (perda de enxerto ou DECH) foi calculada a diferença média de utilidade entre estados de saúde com e sem a complicação, conforme reportado no estudo de TTO (94). Os resultados adotados são mostrados a seguir:

Tabela 26 Desutilidade por evento de complicação.

Complicação	Utilidade reportada	Desutilidade (vs. sem complicações)
Sem complicações	0,631	-
Perda de enxerto renal	0,455	-0,176
Perda de enxerto pulmonar	0,340	-0,291
DECH	0,476	-0,155

DECH: Doença do enxerto contra o hospedeiro

- Desutilidade por eventos adversos

Decréscimos na qualidade de vida devido a ocorrência de eventos adversos foram considerados na forma de desutilidade, ou seja, valores subtraídos da utilidade do paciente. Os valores de desutilidade foram obtidos da literatura científica e são expostos na Tabela 27:

Tabela 27 Eventos adversos.

Evento Adverso	Desutilidade	Referência
Insuficiência renal aguda	-0,101	Sullivan et al. 2011 (95)
Anemia	-0,250	Ossa et al. 2007 (96)
Diarreia	-0,073	Sullivan et al. 2011 (95)
Disgeusia	0,000	Presumido
Fadiga	-0,041	Nafees et al. 2017 (97)
Neutropenia febril	0,090	Nafees et al. 2008 (98)
Cefaleia	-0,027	Sullivan et al. 2011 (95)
Leucopenia	-0,090	Bullement et al. 2019 (99)
Náusea	-0,025	Nafees et al. 2017 (97)
Neutropenia	-0,090	Nafees et al. 2008 (98)
Pirexia / Hipertermia	-0,110	Beusterien et al. 2010 (100)
Insuficiência renal crônica	-0,101	Sullivan et al. 2011 (95)
Trombocitopenia	-0,108	Tolley et al. 2012 (101)
Emese	-0,025	Nafees et al. 2017 (97)

6.9. Dados econômicos

Foram incluídos no modelo os custos relevantes para a perspectiva do pagador público adotada, sendo estes custos diretos de aquisição e administração de medicamentos e de procedimentos médicos relacionados ao monitoramento e manejo da condição, eventos adversos e complicações. É importante ressaltar que, no caso de transplantes, existe a Portaria SAES/MS Nº 766, de 14 de setembro de 2023 (12) que estabelece novos níveis de incentivo financeiro por código SIGTAP a depender do nível de qualificação do centro transplantador (mais detalhes no tópico a seguir “Incentivo financeiro Sistema Nacional de Transplantes”).

Custos indiretos não foram aplicados devido a uma perspectiva da sociedade não ser utilizada conforme recomendação de diretrizes de avaliação econômica do Ministério da Saúde (85).

Incentivo financeiro Sistema Nacional de Transplantes

Para melhor refletir os valores praticados no SUS para transplantes foi considerado o Incremento Financeiro do Sistema Nacional de Transplantes, conforme publicado na Portaria SAES/MS Nº 766, de 14 de setembro de 2023 (12). Neste programa, uma lista de procedimentos do SIGTAP referentes à cirurgia de transplante (códigos 05.05.01.XXX-X e 05.05.02.XXX-X) e manejo pós-transplante (códigos 05.06.XX.XXX-X) recebe um aumento no valor do procedimento a depender do nível de qualificação da instituição onde o procedimento for realizado, sendo os níveis possíveis:

- Nível A: adição de 80% sobre o valor do procedimento;
- Nível B: adição de 70% sobre o valor do procedimento;
- Nível C: adição de 60% sobre o valor do procedimento;
- Nível D: adição de 50% sobre o valor do procedimento;
- Nível E: adição de 40% sobre o valor do procedimento.

Com base na mesma portaria publicada, uma listagem de qualificação por instituição foi considerada em conjunto com dados de produção de transplantes em 2022 de cada instituição, de forma a estimar o valor médio de incentivo por transplante realizado no Brasil (67,91).

Com base no número de transplantes realizados por nível de instituição qualificada no programa em 2022 (67,91), a *Tabela 28* foi elaborada para calcular a média ponderada de incentivo considerando os centros brasileiros. **Foi calculada uma média de incentivo de 75% por procedimento vinculado à Portaria no SUS.** Toda a transparência no cálculo pode ser analisada na aba “Incentivo SNT” do modelo. A Tabela 29 traz a proporção geral de transplantes em cada nível de incentivo.

Tabela 28 Proporção de transplantes em cada nível de incentivo.

	Produção total/órgão (n)	Proporção total/órgão (%)	Nível A	Nível B	Nível C	Nível D	Nível E
Rim	4.117	50%	3.670	224	146	46	31
Coração	271	3%	165	36	65	0	5
Pulmão	29	0,4%	22	0	6	1	0
Pâncreas	102	1,2%	76	6	6	7	7
Fígado	1.707	21%	1.185	186	109	123	104
Alogênico	1.474	18%	1.293	132	49	0	0
Autólogo	480	6%	0	0	0	278	202
Total	8.180		78%	7%	5%	6%	4%
		Incentivo (%)	80%	70%	60%	50%	40%

Tabela 29 Proporção de transplantes realizados por classificação IFSNT.

Nível de incentivo	Incentivo sobre o valor SIGTAP	Proporção de transplantes
A	80%	78%
B	70%	7%
C	60%	5%
D	50%	6%
E	40%	4%
Incentivo - média ponderada Brasil	75%	

É importante ressaltar que o incentivo é válido para uma lista de procedimentos SIGTAP dispostos na Portaria a depender do nível de qualificação do centro transplantador (12). De modo a facilitar os cálculos do modelo, foi calculada uma média ponderada brasileira do que representa esta política de incentivo, sendo aplicado nos códigos relacionados a transplantes.

Monitoramento do CMV pós-transplante

A quantidade e frequência de uso de recursos médicos pelos pacientes foram estimados com base em recomendações publicadas por grupos brasileiros de manejo de pacientes transplantados com infecção por CMV (2). Os tipos de monitoramento foram agrupados conforme objetivo:

- Monitoramento geral do transplantado:
 - Exames de urina (dosagem de proteínas e análise de elementos e sedimentos);
 - Ultrassonografia de tórax;
 - Hemograma completo;
 - Plaquetograma;
 - Exame anátomo-citopatológico do enxerto;
 - Ultrassonografia do enxerto;
 - Exames microbiológicos.
- Monitoramento hepático-renal:

- Dosagem de TGO, TGP, fosfatase alcalina, Gama-GT;
- Dosagem de bilirrubina (total e frações);
- Dosagem e clearance de creatinina.
- Monitoramento bioquímico:
 - Dosagem de sódio e potássio;
 - Dosagem de glicose;
 - Dosagem de triglicerídeos;
 - Dosagem de colesterol (total, LDL e HDL).
- Monitoramento imunológico:
 - Leucograma.
- Monitoramento viral:
 - Dosagem de carga viral por PCR-RT;
 - Dosagem de antígeno pp65.

A frequência de atendimentos adotada está descrita na *Tabela 30*:

Tabela 30 Monitoramento por ciclo de 4 semanas.

Procedimento	TOS	TCH
Atendimento ambulatorial	1	1
Exames de monitoramento geral	1	1
Exames de monitoramento hepático-renal	1	1
Exames de monitoramento bioquímico	1	1
Exames de monitoramento imunológico	1	1
Exames de monitoramento viral	1	1

Custos envolvidos

Custos de monitoramento

Os custos de monitoramento foram contabilizados conforme tabela SIGTAP (11). Os custos de exames diagnósticos são mostrados na Tabela 31.

Tabela 31 Custos de procedimentos diagnósticos.

Grupo de procedimento	Custo SIGTAP	Códigos incluídos
Monitoramento geral do transplantado	R\$ 149,98	02.02.05.001-7, 02.02.05.011-4, 03.01.10.003-9, 02.05.02.013-5, 02.02.02.038-0, 02.02.02.002-9, 05.01.08.001-5, 05.01.08.009-0, 05.01.08.007-4
Monitoramento hepático-renal	R\$ 16,91	02.02.01.064-3, 02.02.01.065-1, 02.02.01.042-2, 02.02.01.020-1, 02.02.01.046-5, 02.02.01.031-7, 02.02.05.002-5
Monitoramento bioquímico	R\$ 17,93	02.02.01.063-5, 02.02.01.060-0, 02.02.01.047-3, 02.02.01.067-8, 02.02.01.029-5, 02.02.01.028-7, 02.02.01.027-9
Monitoramento imunológico	R\$ 2,73	02.02.02.039-8
Monitoramento viral	0	PCR fora do SIGTAP

Custo de intercorrência pós-transplante – CMV antivirais IV

Para cada órgão transplantado, há um código para “Tratamento de Intercorrência crítico”. São códigos de internação diários para manejo da intercorrência, como é o caso do CMV refratário nas condições de tratamento atuais. Os custos de intercorrência pós-transplante, como o CMV, são mostrados na Tabela 32 conforme aparece no SIGTAP seguido pelo incremento financeiro do SNT. Ao calcular a média ponderada por dia de tratamento de intercorrência, tem-se R\$403,37 para administração dos antivirais ganciclovir e/ou foscarnet IV – estes códigos não consideram custo dos antivirais.

Todos os detalhes do cálculo podem ser encontrados na aba “Incentivo SNT” do modelo.

Tabela 32 Custos de procedimentos de atendimento para intercorrências pós-transplante, como CMV.

Código SIGTAP	Código SIGTAP	Custo SIGTAP	Valor Cód Sigtap Com incentivo ponderado pela produção SUS/Nível*	Incentivo Proporcional (ponderada de produção em cada nível)
Tratamento de intercorrência pós-transplante de rim - pós-transplante crítico	05.06.02.005-3	118,05	R\$210,26	78%
Tratamento de intercorrência pós-transplante de coração - pós-transplante crítico	05.06.02.006-1	205,84	R\$356,38	73%
Tratamento de intercorrência pós-transplante de pulmão uni/bilateral - pós-transplante crítico	05.06.02.007-0	357,97	R\$625,83	75%
Tratamento de intercorrência pós-transplante de pâncreas - pós-transplante crítico	05.06.02.013-4	305,48	R\$529,80	73%
Tratamento de intercorrência pós-transplante de fígado - pós-transplante crítico	05.06.02.009-6	382,44	R\$661,75	73%
Tratamento de intercorrência pós-transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas - pós-transplante crítico	05.06.02.010-0	397,79	R\$709,81	78%
Tratamento de intercorrência pós-transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas - pós-transplante crítico	05.06.02.011-8	R\$127,60	R\$186,03	46%
Média ponderada código/dia			R\$403,37	

Custos de aquisição de medicamentos

Os custos de aquisição dos medicamentos foram calculados para um ciclo de 4 semanas de tratamento conforme PMVG CMED e Banco de Preços em Saúde (BPS) (Tabela 33). Os preços CMED e propostos de maribavir estão dispostos na Tabela 6 da Seção Tecnologia Proposta.

Tabela 33 Custos de tratamento considerados no modelo.

	Custos de aquisição por ciclo (4 semanas)
Maribavir	R\$ 78.106,29 (R\$697,38 por cp)
Média ponderada dos 3 antivirais (IAT)	R\$ 14.101,92
Ganciclovir IV	R\$ 6.504,11 – PMVG CMED
Valganciclovir	R\$ 14.779,38 – PMVG CMED
Foscarnet IV	R\$ 53.524,86 - BPS

CP: comprimido; PMVG: preço máximo de venda ao governo; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

Custos de eventos adversos

O custo de manejo de eventos adversos foi estimado com base na literatura científica. Os valores de manejo de insuficiência renal aguda e crônica foram baseados em estudos de custos em hospitais públicos brasileiros (102,103). Todos os custos com eventos adversos foram incluídos neste tópico a fim de evitar que os custos sejam duplicados como, vistas hospitalares, UTI etc.

Tabela 34 Custos de manejo de insuficiência renal.

Evento Adverso	Custo relatado (ano)	Custo corrigido para 2023	Referência
Insuficiência renal aguda	1.969,97 (2017)	2.708,80	Souza Junior et al. 2019a (102)
Insuficiência renal crônica	1.816,11 (2017)	2.497,24	Souza Junior et al. 2019b (103)

Alguns eventos adversos necessitam de aquisição de medicamentos e/ou procedimentos clínicos para o tratamento, o que foi considerado em adição aos custos de diárias de internação. O custo de aquisição de medicamentos foi assumido igual à média de Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) de todas as apresentações do medicamento conforme publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (76). Custos de procedimentos foram obtidos de acordo com a lista SIGTAP (11).

Os eventos adversos com custos significativos de manejo clínico são:

- **Neutropenia febril¹ :**

- Piperacilina-tazobactam utilizado por 50% dos pacientes em posologia 12mg/1,5g diário pela duração da hospitalização;
- Cefepima utilizado por 50% dos pacientes em posologia 2g BID pela duração da hospitalização;
- Gentamicina utilizado por 100% dos pacientes em posologia 3mg/kg diário pela duração da hospitalização;
- Vancomicina utilizado por 38%² dos pacientes em posologia 2d diário a partir do 4º dia de hospitalização;
- Anfotericina B utilizado por 16%³ dos pacientes em posologia 1mg/kg diário a partir do 7º dia de hospitalização;
- Filgrastim utilizado por 100% dos pacientes em posologia 0,5MUI/kg diário pela duração da hospitalização.

- **Neutropenia¹:**

- Cotrimoxazol utilizado por 100% dos pacientes em posologia 800+160mg BID pela duração da hospitalização;
- Filgrastim utilizado por 100% dos pacientes em posologia 0,5MUI/kg diário pela duração da hospitalização.

- **Trombocitopenia⁴ :**

- Concentrado plaquetário utilizado por 27% dos pacientes;
- Imunoglobulina anti-timócito utilizado por 100% dos pacientes em posologia 1,5mg/kg diário pela duração da hospitalização;
- Filgrastim utilizado por 100% dos pacientes em posologia 0,5MUI/kg diário pela duração da hospitalização.

- **Anemia:**

- Tratamento de anemia hemolítica à utilizado por 100% dos pacientes.

Os custos de manejo de eventos adversos são sumarizados na tabela abaixo:

Tabela 35 Custos de manejo de eventos adversos.

Evento Adverso	Custo de manejo (±SE)
Insuficiência renal aguda	R\$ 2.708,80 ± 3,73
Anemia	R\$ 1.458,48 ± 155,64
Diarreia	R\$ 735,58 ± 87,12
Disgeusia	R\$ 628,86 ± 78,81
Fadiga	R\$ 628,86 ± 78,81
Neutropenia febril	R\$ 9.659,06 ± 229,03
Cefaleia	R\$ 528,88 ± 74,85
Leucopenia	R\$ 7.694,87 ± 175,57
Náusea	R\$ 565,39 ± 75,80
Neutropenia	R\$ 5.730,69 ± 122,12
Pirexia / Hipertermia	R\$ 796,80 ± 94,09
Insuficiência renal crônica	R\$ 2.497,24 ± 2,28
Trombocitopenia	R\$ 11.586,94 ± 94,92
Emese	R\$ 565,39 ± 75,80

Custos de Complicações

Custos de diálise e DECH foram baseados em valores relatados em estudos publicados (104,105) e relatório da Conitec (106). Os valores adotados são mostrados abaixo:

Tabela 36 Custos de diálise e DECH.

Procedimento	Custo relatado	Ano da referência
Hemodiálise	R\$ 26.810,30 (2004)	2004
Diálise peritoneal	R\$ 33.870,50 (2004)	2004
Manejo de DECH	R\$ 17,075,41	Conitec 2022 (relatório 785)

¹ Esquema terapêutico baseado em Pasqualotto 2004 e Carey 2003 (CAREY, 2003; PASQUALOTTO, 2004)

² Considerando 83% de sucesso terapêutico no tratamento com piperacilina-tazobactam + aminoglicosídeo, conforme bula Anvisa (ABL, 2021)

³ Considerando 59% de sucesso terapêutico no tratamento com vancomicina + piperacilina-tazobactam + gentamicina, conforme Hahn-Ast et al. 2008 (HAHN-AST et al., 2008)

⁴ Esquema terapêutico baseado em Carey 2003 e Goel et al. 2018 (CAREY, 2003; GOEL et al., 2019)

Sendo assim, os custos utilizados no modelo respeitaram o que apresenta o SIGTAP, apenas os códigos presentes na Portaria de Incentivo do SNT sofreram ajuste conforme média ponderada calculada. Não foram ajustados custos de diálise e hemodiálise.

Os custos SIGTAP de retransplante estão na Tabela 37 e sofrem ajuste conforme incentivo financeiro do SNT.

Tabela 37 Custos de retransplantes.

Tipo de transplante	Código SIGTAP	Custo SIGTAP	SIGTAP + incentivo
Renal	05.05.02.009-2	R\$ 27.622,67	R\$48.333,93
Hepático	05.05.02.005-0	R\$ 68.838,89	R\$120.453,75
Cardíaco	05.05.02.004-1	R\$ 37.052,69	R\$64.834,51
Pancreático	05.05.02.011-4	R\$ 38.093,98	R\$66.066,91
Pulmonar	05.05.02.008-4	R\$ 44.485,10	R\$77.839,68
Hematopoiético alogênico	05.05.01.002-0	R\$ 71.602,25	R\$125.289,06

6.10. Avaliação de incertezas

Modelos não lineares possuem incertezas que podem afetar de forma inesperada os resultados. Assim, com o intuito de avaliar o grau de incerteza presente nos resultados determinísticos do modelo diferentes métodos de análises foram empregados:

- Análise de sensibilidade determinística (DSA)

Cada parâmetro do modelo é variado para seus limites máximo e mínimo de forma a avaliar o impacto deste no resultado do modelo. Os resultados de RCEI para cada variação de parâmetro são então apresentados na forma de gráfico de tornado, permitindo assim a identificação daqueles parâmetros ao qual o resultado é mais sensível.

- Análise de sensibilidade probabilística (PSA)

A incerteza de cada parâmetro é modelada na forma de distribuições paramétricas e sequenciais por meio de simulações de Monte Carlo que são realizadas permitindo variações aleatórias dos parâmetros. Com suficiente número de simulações o espectro de resultados passa a refletir a possível variação derivada da incerteza dos parâmetros (107).

As distribuições paramétricas empregadas são expostas na Tabela 38 com base em recomendações publicadas pelo Ministério da Saúde (84).

Tabela 38 Distribuições paramétricas adotadas por tipo de parâmetro.

Tipo de parâmetro	Características	Distribuição paramétrica
Probabilidades e taxas	Valores entre 0 e 1	Beta
Utilidades	Valores entre 0 e 1	Beta
Custos	Valores positivos (0 a $+\infty$)	Gamma
Uso de recursos	Valores positivos (0 a $+\infty$)	Gamma
Médias amostrais	Valores que tendem à média	Normal
Razões	Valores positivos (0 a $+\infty$)	Log-Normal
Proporções mutuamente excludentes	Valores entre 0 e 1, que somados igualam a 1	Dirichlet

6.11. Resultados

A partir da metodologia explicitada, a custo-utilidade de maribavir no tratamento de uma coorte simulada de 1.000 pacientes adultos transplantados com infecção por CMV refratária (com ou sem resistência) foi estimada e comparada a outros antivirais na mesma coorte. O horizonte de tempo analisado foi de 40 anos.

Maribavir levou a um aumento nos custos de aquisição de medicamentos de R\$ 100.003,64 enquanto levou a diminuição em outros custos (hospitalização para administração do medicamento, eventos adversos, perda de enxerto e DECH).

O uso estimado de maribavir levou a um ganho de 0,82 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs), sendo a **Razão de Custo-Utilidade Incremental (RCEI) de R\$ 121.548,92/AVAQ**, abaixo de 3 PIB/capita brasileiro. Tratando-se de uma condição que acomete cerca de 3,7% da população transplantada (cerca de 400 pessoas), encontra-se dentro do limiar de custo-efetividade incremental adotado no Brasil.

Tabela 39 Resultado da custo-efetividade.

Desfecho	Maribavir	IAT	Incremento	Custo-Utilidade
Custos	R\$ 294.585,60	R\$ 194.581,96	R\$ 100.003,64	
Anos de vida (LY)	9,76	9,20	0,56	
Qualidade de vida (QALY)	5,64	4,81	0,82	
RCEI (R\$/LY)	R\$ 177.859,72/LY			
RCEI (R\$/QALY)	R\$ 121.548,92/QALY			Custo-Efetivo até 3 PIB per capita

A Figura 18 mostra o resultado da análise de sensibilidade univariada, representada pelo gráfico de tornado, e sugere que as variáveis com maior impacto nos resultados são taxas de *clearance*, custo de maribavir e *clearance* dos antivirais comparadores.

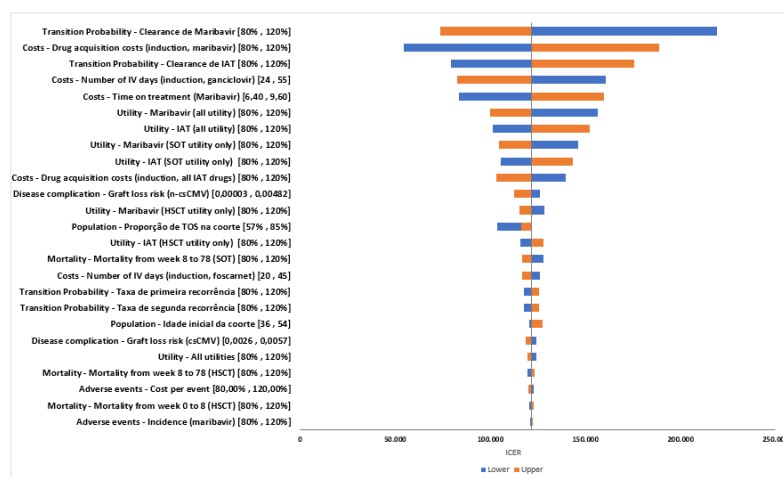


Figura 18 Gráfico de tornado com as principais variáveis de sensibilidade.

Já para a análise de PSA, foram realizadas 10.000 simulações com o intuito de diminuir o erro estocástico e obter maior convergência dos resultados (108). A distribuição dos resultados é então exposta na forma de plano de custo-utilidade e curvas de aceitabilidade de custo-utilidade.

A análise de sensibilidade probabilística resultou em valores similares ao cenário base, com pacientes em uso de maribavir em média obtendo 0,83 AVAQs incrementais. É estimado um RCEI de R\$ 122.363,94/AVAQ (IC90% 59.300 – 250.242) (Figura 19).

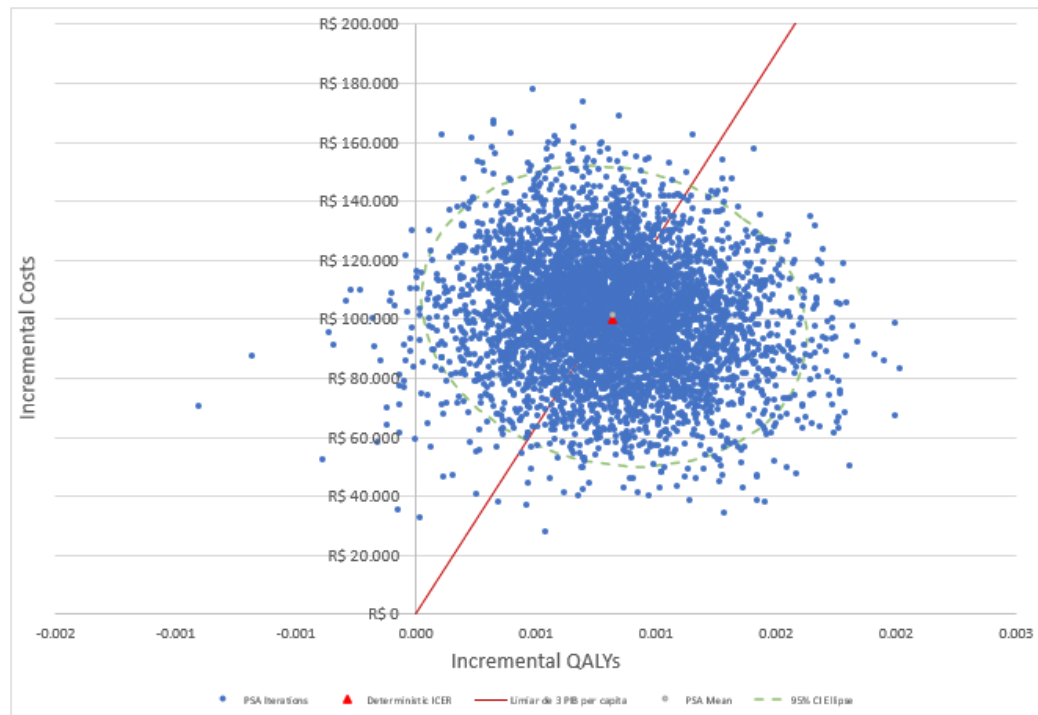


Figura 19 Plano de custo efetividade.

7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

5.10 População elegível

Para a avaliação do impacto orçamentário da incorporação de Maribavir no SUS foi considerada como população elegível a totalidade de pacientes adultos pós-transplantados com infecção ativa por CMV refratária a terapias prévias. Para chegar a uma estimativa do tamanho da população foi utilizada uma metodologia epidemiológica em etapas, conforme detalhado a seguir:

- **Número de transplantes realizados no SUS – série histórica e projeção 5 anos**

A partir dos dados disponibilizados pelo Sistema Nacional de transplantes, foi possível contabilizar a produção de transplantes por órgão desde 2013 até 2022 (32). A partir dos números anuais, foram calculadas taxas de crescimento ano a ano por órgão. As médias de crescimento total, pré-Covid e pós-Covid estão apresentadas na Tabela 40. Para adotar o cenário conservador, a curva anual de crescimento adotada no modelo foi a pré-Covid (6,4%).

Tabela 40 Médias de crescimento anual de transplantes.

Tipo de transplante	Média total	Média pré-Covid	Média 2021-2022
Cardíaco	4,0%	6,4%	8,6%
Hepático	2,7%	4,7%	2,1%
Pulmonar	5,9%	6,1%	27,7%
Renal	0,7%	3,1%	5,8%
Pancreático	0,5%	10,0%	-20,4%
Pâncreas Rim	0,4%	2,6%	2,5%
Autólogo	5,1%	9,7%	5,6%
Alogênico	7,7%	8,5%	12,2%
Média	3,4%	6,4%	5,5%

A partir da quantidade de transplantes de 2022 publicada pelo SNT, foi calculada a projeção de transplantes entre 2023 e 2028 considerando 6,4% de crescimento ao ano (crescimento pré-Covid). Como maribavir tem indicação apenas para adultos, pacientes pediátricos foram retirados da amostra de acordo com a proporção de pacientes pediátricos reportada no Registro Brasileiro de Transplantes (91).

Tabela 41 Projeção de transplantes em adultos no Brasil nos próximos 5 anos.

Tipo de transplante	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cardíaco	374	398	424	451	479
Hepático	2.136	2.236	2.341	2.451	2.567
Pulmonar	117	124	132	140	148
Renal	5.453	5.620	5.793	5.971	6.155
Pancreático	25	28	31	34	37
Pâncreas Rim	119	122	125	129	132

Autólogo	2.129	2.335	2.560	2.808	3.079
Alogênico	1.288	1.397	1.516	1.645	1.784
Total	11.641	12.261	12.922	13.628	14.382

- **Ativação de CMV e CMV refratário**

Na primeira seção deste dossiê, foi apresentada a epidemiologia completa de CMV por órgão (Tabela 3). Tanto a incidência de infecção por CMV quanto o percentual destes pacientes que se tornam refratários foram utilizados para chegar na população elegível ao maribavir (Tabela 42).

Tabela 42 Pacientes refratários com ou sem resistência.

Tipo de transplante	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cardíaco	6	6	6	7	7
Hepático	37	39	41	43	45
Pulmonar	16	17	18	19	20
Renal	279	288	297	306	315
Pancreático	0	0	0	0	0
Pâncreas Rim	4	4	5	5	5
Autólogo	0	0	0	0	0
Alogênico	87	95	103	111	121
Total	430	449	470	491	514

5.11 Horizonte temporal

O horizonte temporal para o impacto orçamentário estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a diretriz do Ministério da Saúde (109).

5.12 Cenários

Foram considerados dois cenários para análise: o atual, sem incorporação de maribavir, e o proposto, com incorporação de maribavir.

5.13 Comparadores

Seguindo o modelo de custo-utilidade, o comparador no impacto orçamentário é o tratamento convencional com antivirais, constituído dos medicamentos ganciclovir IV, valganciclovir e foscarnet IV (agrupados como IAT).

5.14 Participação de mercado

Como maribavir será o primeiro antiviral indicado nesta linha de tratamento, assumiu-se que ele apresentaria uma curva de adoção agressiva no cenário proposto, chegando a 80% do mercado em 5 anos. A participação de mercado estimada para maribavir nos cenários atual e proposto está apresentada na Tabela 43.

Tabela 43 Participação de mercado.

Cenário atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Maribavir	0%	0%	0%	0%	0%
IAT	100%	100%	100%	100%	100%

Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Maribavir	20%	35%	50%	65%	80%
IAT	80%	65%	50%	35%	20%

5.15 Custos de tratamento

Os custos de tratamentos anuais por paciente foram extraídos da análise de custo-utilidade e são apresentados na tabela abaixo. O custo médio por paciente no primeiro e segundo ano pós-TOS ou pós-TCH foram estimados a partir da estrutura do modelo de Markov, respeitando o tempo de até um ano e meio período no qual os pacientes permanecem em acompanhamento.

Tabela 44 Custo por ano pós-transplante (tratamento + acompanhamento).

	Maribavir	IAT
TOS - 1º ano	273.370	159.417
TOS - 2º ano	12.612	20.432
TCH - 1º ano	295.639	197.862
TCH - 2º ano	22.842	37.389

5.16 População de interesse

Foram considerados os pacientes que falharam ao tratamento com um ou mais antivirais, ou seja, pacientes refratários com ou sem resistência, ajustados pelas variações da participação de mercado dos medicamentos no decorrer do tempo, conforme mostrado na Tabela 43, para o cálculo do impacto orçamentário. Os cálculos foram realizados seguindo cada coorte de paciente por 5 anos, mas vale lembrar que se trata de um tratamento agudo no qual os pacientes permanecem em acompanhamento por até um ano e meio, como pode ser verificado no modelo de Markov. A população de pacientes em tratamento por ano e por medicamento para os cenários atual e proposto é apresentada nas tabelas abaixo.

Tabela 45 Cenário atual.

Maribavir					
Ano pós-transplante	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TOS - 1º ano	0	0	0	0	0
TOS - 2º ano	0	0	0	0	0
TCH - 1º ano	0	0	0	0	0
TCH - 2º ano	0	0	0	0	0

IAT					
Ano pós-transplante	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TOS - 1º ano	343	355	367	380	393
TOS - 2º ano	0	343	355	367	380
TCH - 1º ano	87	95	103	111	121
TCH - 2º ano	0	87	95	103	111

Tabela 46 Cenário proposto.

Maribavir					
Ano pós-transplante	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TOS - 1º ano	69	124	184	247	314
TOS - 2º ano	0	69	124	184	247
TCH - 1º ano	17	33	51	72	97
TCH - 2º ano	0	17	33	51	72

IAT					
Ano pós-transplante	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TOS - 1º ano	274	231	184	133	79
TOS - 2º ano	0	274	231	184	133
TCH - 1º ano	70	62	51	39	24
TCH - 2º ano	0	70	62	51	39

5.17 Resultados

Os resultados de impacto orçamentário estão apresentados na tabela e nas figuras a seguir:

Tabela 47 Resultado de impacto orçamentário.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Impacto orçamentário atual	71.937.480	85.557.416	89.620.379	93.922.972	98.481.937	439.520.184
Impacto orçamentário proposto	81.460.199	102.156.860	114.100.907	126.949.767	140.773.342	565.441.075
Diferença Impacto orçamentário	9.522.719	16.599.444	24.480.528	33.026.795	42.291.405	125.920.891

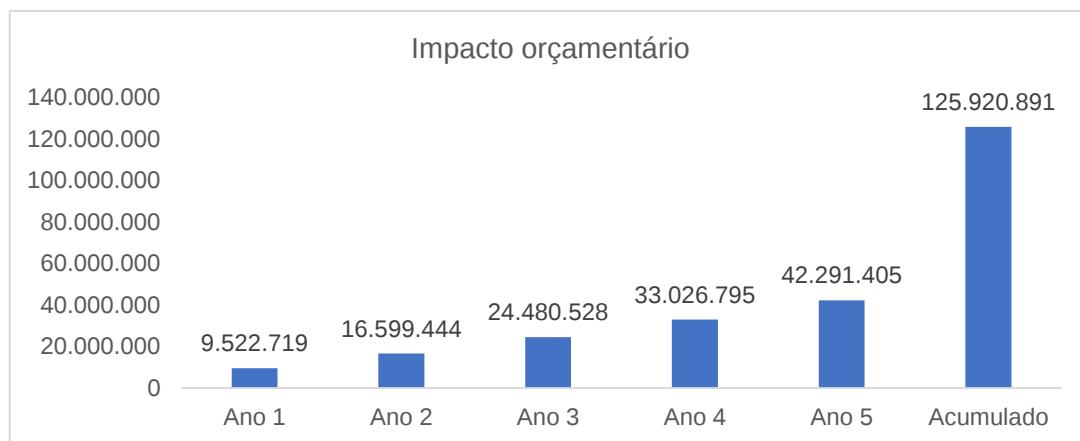


Figura 20 Impacto orçamentário.

Apesar de apresentar um valor de impacto orçamentário positivo, a incorporação de maribavir resulta em ganho em AVAQS, como demonstrado na análise de custo-efetividade. Considerando a análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário, os parâmetros que mais influenciam o impacto orçamentário são: custo de maribavir, probabilidade de *clearance* de maribavir e tempo de uso dos antivirais.

8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

National Health Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK

Maribavir é recomendado no NICE como uma opção para o tratamento da infecção por citomegalovírus (CMV) refratária ao tratamento, incluindo cidofovir, foscarnet, ganciclovir ou valganciclovir, em adultos que tenham sido submetidos a um transplante de células hematopoiéticas ou de órgãos sólidos. Desconto recomendado para atingir limiar de custo-efetividade local (110).

Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH), Canadá

O CADTH recomenda que o Livtency (maribavir) seja reembolsado por planos públicos de medicamentos para o tratamento de adultos com infecção/doença pós-transplante por citomegalovírus (CMV) que sejam refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapias antivirais anteriores, se certas condições forem atendidas como prescrição por médicos com experiência e conhecimento em transplante, doenças infecciosas pós-transplante e desconto adicional para atingir limiar de custo-efetividade (111).

Haute Autorité de Santé (HAS), França

Parecer favorável à autorização de acesso precoce de LIVTENCITY (maribavir) 200 mg, comprimido revestido por película, na indicação “tratamento de infecção e/ou doença refratária por citomegalovírus (CMV) (com ou sem resistência) a um ou mais tratamentos anteriores, incluindo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarnet em pacientes adultos que receberam transplante de células hematopoiéticas (TCH) ou transplante de órgãos sólidos (TOS).

Presume-se que este medicamento seja inovador. Este é um novo inibidor da DNA polimerase do CMV com atividade antiviral poderosa e específica para CMV. Dados clínicos (estudo SOLSTICE) disponíveis em adultos receptores de transplante refratários ou resistentes à terapia anti-CMV anterior demonstrou atividade virológica significativa durante um período de 8 semanas, com depuração confirmada da viremia do CMV na semana 8 (diferença de 32,8%) e manutenção da resposta na semana 16 (diferença 9,5%) com perfil de segurança aceitável (disgeusia). **Além disso, espera-se um impacto no curso cuidados e vida (via oral) permitindo o uso do produto em regime ambulatorial. Como resultado, fornece uma resposta significativa à necessidade médica de ter alternativas disponíveis para pacientes em situações de impasse terapêutico** (112).

Scottish Medicines Consortium (SMC), Escócia

O comitê aceitou maribavir para utilização no NHSScotland. Maribavir é indicado no contexto de um acordo aprovado do Esquema de Acesso de Pacientes (PAS) do NHSScotland já que atinge os limiares de custo-efetividade local através de preço reduzido (113).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Brasil possui o maior programa público de transplante de órgãos, tecidos e células do mundo. De acordo com o Sistema Nacional de Transplantes, foram realizados 8.169 transplantes de órgãos sólidos (entre coração, fígado, pâncreas, pulmão, rim, pâncreas-rim, intestino e multivisceral) e 3.385 transplantes de células hematopoiéticas, sendo 1.892 transplantes autólogos e 1.493 alogênicos (entre aparentados e não aparentados) por meio do SUS em 2022 (32). **Apesar do volume de procedimentos de transplantes realizados, a quantidade de pessoas em lista de espera para receber um órgão ainda é grande (1).**

Visando a diminuição das listas de espera e a constante melhoria dos serviços, em setembro de 2023, o **Programa de Incremento Financeiro para o Sistema Nacional de Transplantes** foi instituído com o objetivo de estimular o aumento da capacidade assistencial de transplantes e atender a demanda da população, unindo o volume da atividade à qualidade da assistência. Fatores imprescindíveis para a qualidade da assistência prestada pelo SUS (12).

Como o cuidado com o paciente transplantado vai muito além do momento da cirurgia, **a fase pós-transplante traz outros desafios para médicos e pacientes. O CMV é um dos principais patógenos envolvidos nas complicações infecciosas pós-transplante**, sendo uma das principais causas de **doença invasiva**, além de estar associado a um risco aumentado de **morbimortalidade** (21–25). Considerando a capacidade imunomoduladora do vírus, o **CMV aumenta o risco de infecções oportunistas**, o que pode agravar ainda mais o estado de saúde do paciente e órgão transplantado (26,27).

Na realidade brasileira são utilizadas estratégias preemptivas (ou preventivas) assim que acontece o transplante, tamanho o impacto que esta infecção pode causar no paciente transplantado imunossuprimido. Estas estratégias consistem no monitoramento através de PCR frequente com início de ganciclovir IV assim que ocorre a detecção viral a depender do limiar estipulado em protocolos de cada centro transplantador. Boa parte destes pacientes respondem ao tratamento, no entanto, cerca de 10% se tornam refratários com ou sem resistência (7,13,49). Nesta situação, a solução encontrada na prática clínica para manejar este paciente refratário é a redução (ou mesmo troca) na imunossupressão, aumento de dose dos antivirais e longos períodos de tratamento até melhora dos sintomas, *clearance* viral ou tolerância pelo paciente (2).

Esta solução utilizada na prática clínica, apesar de apresentar riscos associados, é a única possibilidade para este paciente com CMV refratário de difícil manejo. **As alterações na imunossupressão podem colocar o enxerto e a vida do paciente em risco, uma vez que a imunossupressão tem papel fundamental no funcionamento adequado do órgão.** Somado a isto, doses mais altas de ganciclovir IV podem representar um maior risco de mielotoxicidade, ou seja, podem causar **supressão da medula óssea causando neutropenia grave**. Isso aumenta o risco de infecções, anemia e sangramentos (2,70). Quando o paciente já não tolera

ganciclovir IV, o foscarnet pode ser uma opção, no entanto, este medicamento é conhecido pela **nefrotoxicidade**, podendo levar à falência renal, além de ser de difícil acesso através de centros de HIV e importação.

Para controle do CMV refratário, os pacientes ficam internados por longos períodos pois o ganciclovir e o foscarnet são medicamentos infusionais. Os procedimentos de “Tratamento de Intercorrências Pós-Transplantes Críticos”, utilizados para tratamento de CMV refratário, também estão listados no Programa de Incremento Financeiro para o Sistema Nacional de Transplantes e foram utilizados na análise econômica (12).

Maribavir é o primeiro antiviral com aprovação na ANVISA indicado para o tratamento de infecção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) que são refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapias anteriores em pacientes adultos que foram submetidos a um transplante de células hematopoiéticas (TCH) ou transplante de órgãos sólidos (TOS) (14). Por ser um medicamento oral, permite que pacientes possam ser desospitalizados para que os leitos possam ser disponibilizados para realização de mais transplantes.

De acordo com os estudos clínicos randomizados, **maribavir aumenta o clearance viral (55,7% vs. 23,9%; diferença ajustada de 32,8% - IC de 95%: [22,80–42,74]; P < 0,001) versus outros antivirais (IAT)**. Além disso, considerando o perfil de segurança de ganciclovir e foscarnet, **maribavir foi associado a menor taxa de neutropenia versus valganciclovir/ganciclovir (9,4% vs. 33,9%) e menor taxa de lesão renal aguda versus foscarnet (8,5% vs. 21,3%)**. Um menor número de pacientes interrompeu o tratamento devido a EAs com maribavir (13,2%) do que o grupo comparador (31,9%)(49).

Em relação a análise econômica, o uso de maribavir resultou em um **ganho de 0,82 AVAQs** associado a um custo incremental de R\$ 100.003,64 mil. Com isso a RCEI foi calculada em **R\$ 121.548,92/AVAQ, dentro do limiar de custo-efetividade adotado no Brasil** para doenças deste perfil. A incorporação resultará em **uso racional de recursos** no sistema público de saúde, corroborando para o **reforço da política pública que torna o Brasil referência em transplantes no mundo**. O impacto orçamentário será de R\$ 125,9 milhões em 5 anos (variando de 9 a 42 milhões ao ano).

Dessa forma, a incorporação de maribavir no contexto do SUS, para pacientes adultos pós-transplante com CMV refratário com ou sem resistência, estaria **contribuindo para suprir uma necessidade médica não atendida atual e com o fortalecimento do cuidado do paciente transplantado**. Esta incorporação estaria em consonância com as principais agências de ATS do mundo.

10. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Sistema Nacional de Transplantes. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt>
2. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TMV, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. Clin Sao Paulo Braz. julho de 2015;70(7):515–23.
3. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, et al. Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. Clin Infect Dis. 2019;68(8):1420-1426. doi:10.1093/cid/ciy696.
4. Kotton, C.N., Kamar, N. New Insights on CMV Management in Solid Organ Transplant Patients: Prevention, Treatment, and Management of Resistant/Refractory Disease. Infect Dis Ther 12, 333–342 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00746-1>.
5. Humar A, Michaels M, AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transpla.
6. Hakimi Z, Ferchichi S, Aballea S, Odeyemi I, Toumi M, English M, Yakoub-Agha I. Burden of cytomegalovirus disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a national, matched cohort study in an inpatient setting. Curr Res Transl Med. 2018 N.
7. Hakimi Z, Aballéa S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, et al. Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. Transplant Infectious Disease [Internet]. 2017 Oct 1 [
8. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, Jerome KR, Rakita RM, Boeckh M, et al. Risk factors and outcomes of ganciclovir resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis. 2017;65:57–63.
9. Felipe CR, Ferreira AN, Bessa A, et al. The current burden of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving no pharmacological prophylaxis. J Bras Nefrol 2017; 39:413–23.
10. Brasil. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS. Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/view.
11. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [citado 11 de dezembro de 2023]. Disponível

em: Acessado em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.

12. BRASIL. Portaria nº 766, de 14 de setembro de 2023. Atualiza o CNES e a Tabela de Procedimentos Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS para identificar o Incremento Financeiro do Sistema Nacional de Transplantes. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/legislacao/portaria-no-766-de-14-de-setembro-de-2023/view>
13. Jinnouchi, F et al. Incidence of refractory cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology* (2022) 115:96–106.
14. ANVISA. Bula Livtency.
15. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. junho de 2008;197(2):65–73.
16. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr*. agosto de 2016;4(4).
17. Stowell JD, Forlin-Passoni D, Din E, Radford K, Brown D, White A, et al. Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission. *J Infect Dis*. 15 de janeiro de 2012;205(2):211–4.
18. Mendrone Junior A. Prevalência da infecção pelo citomegalovírus: a importância de estudos locais. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. fevereiro de 2010;32:7–8.
19. Almeida L, Azevedo R, Amaku M, Massad E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of São Paulo, Brazil. *Rev Saúde Pública*. abril de 2001;35(2):124–9.
20. Matos SB, Meyer R, Lima FWM. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among healthy blood donors in Bahia State, Brazil. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. fevereiro de 2010;32:45–9.
21. Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus infection in solid organ and hematopoietic cell transplantation: state of the evidence. *J Infect Dis* 2020; 221:S23–31.
22. Felipe CR et al. O fardo atual da infecção por citomegalovírus em receptores de transplante renal que não recebem profilaxia farmacológica. *Braz J Nephrol (J Bras Nefrol)* 2017;39(4):413–423. 2017;
23. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood* 2016; 127:2427–38.
24. Beam E, Lesnick T, Kremers W, Kennedy CC, Razonable RR. Cytomegalovirus disease is associated with higher all-cause mortality after lung transplantation despite extended antiviral prophylaxis. *Clin Transplant* 2016; 30:270–8.

25. Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, et al. Outcomes in transplant recipients treated with foscarnet for ganciclovir-resistant or refractory cytomegalovirus infection. *Transplantation* 2016; 100:e74–80.
26. Jorgenson MR, Descourouez JL, Cardinale B, et al. Risk of opportunistic infection in kidney transplant recipients with cytomegalovirus infection and associated outcomes. *Transplant Infectious Disease*. 2019;21(3). doi:10.1111/tid.13080.
27. Yong MK, Ananda-Rajah M, Cameron PU, Morrissey CO, Spencer A, Ritchie D, Cheng AC, Lewin SR, Slavin M. Cytomegalovirus Reactivation Is Associated with Increased Risk of Late-Onset Invasive Fungal Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant.
28. Caliendo AM, St. George K, Allega J, Bullotta AC, Gilbane L, Rinaldo CR. Distinguishing Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease with CMV Nucleic Acid Assays. *J Clin Microbiol*. maio de 2002;40(5):1581–6.
29. Yong MK, Chemaly RF, Papanicolaou GA, American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #4 - Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplan.
30. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900–31.
31. Bonatti H, Sifri CD, Larcher C, Schneeberger S, Kotton C, Geltner C. Use of cidofovir for cytomegalovirus disease refractory to ganciclovir in solid organ recipients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(2):128–36.
32. BRASIL. Relatório de Transplantes Realizados (Brasil) - Sistema Nacional de Transplantes. 2023. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/estatisticas/transplantes-serie-historica/transplantes-realizados/relatorio-de-transplantes-re>.
33. Vanhove T, Kuypers D, Claes KJ, Evenepoel P, Meijers B, Naesens M, et al. Reasons for dose reduction of mycophenolate mofetil during the first year after renal transplantation and its impact on graft outcome. *Transpl Int*. 2013;26(8):813-21.
34. Lima, AS et al. Fatores de risco para complicações biliares pós-transplante hepático na ausência de complicações arteriais. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2020;33(3):e1541 DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-672020200003e1541>.
35. Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood*. 2014;124(3):334-343. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-514760>.

36. Hill JA, Mayer BT, Xie H, et al. The cumulative burden of double-stranded DNA virus detection after allogeneic HCT is associated with increased mortality. *Blood*. 2017;129(16):2316-2325.
37. Kerbauy, MN, camargo, LFA, Machado, CM, Hamerschlak. Clinical impact of multiple DNA virus infections in nondepleted haploidentical and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell Transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2021;23:e13626.
38. Phelan, R et al. Updated Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States with an Additional Focus on Adolescent and Young Adult Transplantation Activity and Outcomes. *Transplantation and Cellular Therapy* 28 (2022) 409.e1409.e10.
39. BRASIL. PCDT de imunossupressão no transplante hepático em adulto. 2017.
40. BRASIL. PCDT para imunossupressão em transplante renal. 2021.
41. BRASIL. PCDT de imunossupressores pós transplante de medula óssea. 2016.
42. BRASIL. PCDT de imunossupressão no transplante cardíaco. 2020.
43. Gradiner, BJ et al. Incidence and severity of cytomegalovirus infection in seropositive heart transplant recipients. *The Jour of Clini and Transpl Res*. Volume37, Issue 6 June 2023. e14982. <https://doi.org/10.1111/ctr.14982>.
44. Campo, SV et al. Dosagem de interferon-gama na avaliação da imunidade celular específica para o citomegalovirus em receptores de transplante pulmonar. Tese Faculdade de Medicina da USP. 2023.
45. Shah AP, Chen JM, Fridell JA. Incidence and outcomes of cytomegalovirus in pancreas transplantation with steroid-free immunosuppression. *Clin Transplant*. 2015 Dec;29(12):1221-9. doi: 10.1111/ctr.12655. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26458498.
46. Malaise J, Ricart MJ, Moreno A, Crespo M, Fernández-Cruz L, Van Ophem D, Squifflet JP; EUROSPK Study Group. Cytomegalovirus infection in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2005 Jul-Aug;37(6):2848-50. doi: 10.1016/j.transproceed.
47. Bittencourt, AA, Machado, CM et al. Infecções por cmv após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas em um centro de transplante no Brasil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Volume 27, Supplement 1, October 2023, 103253.
48. Jain T, John J, Kotecha A, Deol A, Saliminia T, Revankar S, Chandrasekar P. Cytomegalovirus infection in autologous stem cell transplant recipients in the era of rituximab. *Ann Hematol*. 2016 Aug;95(8):1323-7. doi: 10.1007/s00277-016-2700-4. Epub 2016 May .
49. Avery RK, Chemaly RF, et al; SOLSTICE Trial Investigators. Maribavir for Refractory

Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 10 de set.

50. Fowler K, et al. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development. BMC Public Health. 2022 Sep 1;22(1):1659.
51. BRASIL. Sistema Nacional de Transplantes. Perguntas frequentes (FAQ). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/faq/faq>. Acesso em 22/01/2024.
52. Dziedzic M, et al. Risk Factors for Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Malignancies: Proposal for Classification. Anticancer Res. dezembro de 2017;37(12):6551–6.
53. Franco RF, Paris FD, Menezes DS, Manfro RC. Evaluation of diagnostic tests for cytomegalovirus active infection in renal transplant recipients. J Bras Nefrol [Internet]. 2017 [citado 2 de agosto de 2023];39(1). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.p>.
54. Hospital Israelita Albert Einstein. Informações gerais sobre o transplante. Disponível em: <https://www.einstein.br/especialidades/transplantes/programa-einstein-transplantes/informacoes-gerais-sobre-transplante>. Acesso em 22/01/2024.
55. Drent G, Moons P, De Geest S, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Symptom experience associated with immunosuppressive drugs after liver transplantation in adults: possible relationship with medication non-compliance? Clin Transplant. 2008;22(6):700–9.
56. Amonoo HL, Massey CN, Freedman ME, El-Jawahri A, Vitagliano HL, Pirl WF, et al. Psychological Considerations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Psychosomatics. 2019;60(4):331–42.
57. Yong M, Raj S, Yeoh ZH, Slavin MA, Panek-Hudson Y, Ritchie DS. The Long Term Impact of Cytomegalovirus (CMV) Viremia on Quality of Life in Allogeneic Haematopoietic Cell Transplant Recipients (HCT). Biol Blood Marrow Transplant. 1o de março de 2020;26(3):
58. Cho SY, Ar MC, Machado CM, Wu D, Singh I, Sandhu A, et al. Epidemiology, treatment patterns, and disease burden of cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients in selected countries outside of Europe and North America: A systematic review. .
59. Selvey LA, Lim WH, Boan P, Swaminathan R, Slimings C, Harrison AE, et al. Cytomegalovirus viraemia and mortality in renal transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. Lessons from the western Australian experience. BMC Infect Dis. 17 de julh.
60. Stern M, Hirsch H, Cusini A, van Delden C, Manuel O, Meylan P, Boggian K, Mueller NJ, Dickenmann M; Transplantation. 2014 Nov 15;98(9):1013-8.
61. Xiao Y, Song J, Jiang Z, et al. International Journal of Medical Sciences. 2014;11(6):652-

657.

62. Robin C, Hémerly F, Dindorf C, Thillard J, Cabanne L, Redjoul R, et al. Economic burden of preemptive treatment of CMV infection after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of 208 consecutive patients. *BMC Infect Dis.* 5 de dezembro de.
63. Vargas DF, de David CN, Horvath JDC, Silva TS, Pereira MP, Rigoni LDC, et al. The use of micro-costing in an economic analysis of allogeneic HSCT in Brazil. *J Bras Econ Saúde Impr* [Internet]. 2021 [citado 24 de novembro de 2023].
64. Park SY, Kim YH, Han DJ, Park SK, Park JS, Sung H, et al. Efficacy of a strategy for discontinuing pre-emptive ganciclovir therapy after a negative cytomegalovirus antigenaemia test result in seropositive kidney transplant recipients. *J Antimicrob Chemoth.*
65. Walti CS, Khanna N, Avery RK, Helanterä I. New Treatment Options for Refractory/Resistant CMV Infection. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2023;36:11785.
66. BRASIL. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica. Foscavir. 2017. Disponível em <https://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/medicamentos-dos-componentes-da-assistencia-far>.
67. BRASIL. Datasus - Análise por extração SIH (Sistema de Informações Hospitalares. 2017-2019.
68. ANVISA. Bula ganciclovir.
69. ANVISA. Bula Valcyte.
70. Garnica M et al. Pre-engraftment Cytomegalovirus DNAemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its impact on engraftment. *Bone Marrow Transplant* 57289–291; <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01520-6>.
71. Minces LR, Nguyen MH, Mitsani D, Shields RK, Kwak EJ, Silveira FP, et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections among lung transplant recipients are associated with poor outcomes despite treatment with foscarnet-containing regimens. *Antimicrob .*
72. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* março de 2016;3(3):
73. Liu J, Kong J, Chang YJ, Chen H, Chen YH, Han W, et al. Patients with refractory cytomegalovirus (CMV) infection following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation are at high risk for CMV disease and non-relapse mortality. *Clin Microbiol Infect.*

74. Sun, K. et al. Maribavir: Mechanism of action, clinical, and translational science. Clin Transl Sci. 2023 Dec 9. doi: 10.1111/cts.13696. Online ahead of print.
75. Diário Oficial da União (DOU) de 31 de julho de 2023. <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=31/07/2023&jornal=515&pagina=84&totalArquivos=215>.
76. ANVISA. Lista de preços CMED. Janeiro de 2024.
77. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, et al. Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2.
78. Clinical Trials. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 3 controlled Study of Maribavir. Last updated post 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02931539>
79. Avery, RK et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Supplementary data. Clinical Infectious Diseases, Volume 75, Issue 4, 15 August 2022, Pages 690–701. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/75/4/690/6448443?login=false#supplementary-data>
80. WCG Clinical. Infectious Disease Challenge Studies: Ethical Issues in Causing Disease for Medical Knowledge. 2017. Disponível em: <https://www.wcgclinical.com/insights/infectious-disease-challenge-studies-ethical-issues-in-causing-disease-for-medical-knowl>.
81. Skipper, CP et al. Cytomegalovirus viremia as a risk factor for mortality in HIV-associated cryptococcal and tuberculous meningitis. International Journal of Infectious Diseases. Volume 122, September 2022, Pages 785-792.
82. Duke, ER et al. CMV viral load kinetics as surrogate endpoints after allogeneic transplantation. J Clin Invest. 2021 Jan 4; 131(1): e133960. Published online 2021 Jan 4. doi: 10.1172/JCI133960.
83. EBMT 2023: RETROSPECTIVE CHART REVIEW OF TRANSPLANT RECIPIENTS WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION WHO RECEIVED MARIBAVIR IN THE PHASE 3 SOLSTICE TRIAL: DATA AT 52 WEEKS POST-MARIBAVIR TREATMENT INITIATION [Internet]. [citado 12 de junho de 2023]. Available from: https://clin.larvol.com/abstract-detail/EBMT_2023/63247788
84. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. 1o ed. Gray A, Briggs A, organizadores. Oxford University Press; 2006.
85. Brasil. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Ms; 2014. (ECOS: Economia da Saúde para Gestão do SUS).

86. Estatística. IIB de G e. Pesquisa de Orçamentos Familiares: Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. 2008.
87. Santos, SDR. Bafi, AT, Machado F. Prevalência de doença por citomegalovírus em transplantados renais em unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017;29(4):436-443. 2017;
88. Antonini Ribeiro R, Lavanholi Neyeloff J, Itria A, Cristina Canuto Santos V, Manso de Mello Vianna C, Nunes da Silva E, et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. *J Bras Econ da Saúde*. 2016 Dec;8(3).
89. Cheng WY, Avery RK, et al. Evaluation of treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs among patients receiving treatment for cytomegalovirus following allogeneic hematopoietic cell or solid organ transplantation. *J Med Econ*. 2022 Jan-Dec;
90. IBGE. Tábuas completas de mortalidade [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2021.
91. RBT. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2015-2022). ABTO, 2022. Ano XXIX Nº 4.
92. Hahn T, McCarthy PL, Zhang MJ, Wang D, Arora M, Frangoul H, et al. Risk Factors for Acute Graft-Versus-Host Disease After Human Leukocyte Antigen–Identical Sibling Transplants for Adults With Leukemia. *J Clin Oncol*. dezembro de 2008;26(35):5728–34.
93. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, et al. Evidence for a Bidirectional Relationship between Cytomegalovirus Replication and acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. setembro de 2010;16(9):1309–14.
94. PHMR. Measuring the impact of cytomegalovirus (CMV) on the health utilities of patients who have undergone solid organ or haematopoietic stem cell transplant (TAK620-5006). PHMR; 2022 fev.
95. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. novembro de 2011;31(6):800–4.
96. Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. Recombinant Erythropoietin for Chemotherapy-Related Anaemia. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(3):223–37.
97. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non–small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol*. outubro de 2017;13(5).
98. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):84.

99. Bullement A, Nathan P, Willis A, Amin A, Lilley C, Stapelkamp C, et al. Cost Effectiveness of Avelumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Pharmacoeconomics - Open*. setembro de 2019;3(3):377–90.
100. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8(1):50.
101. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ*. outubro de 2013;14(5):749–59.
102. Júnior EV de S, Cruz DP, Nunes GA, Caricchio GMN, Moreira SLF, Santos LR, et al. Insuficiência renal aguda no Nordeste brasileiro: morbimortalidade e custos públicos. *Rev Enferm UFPE Line*. julho de 2019;13.
103. Júnior EV de S, Cunha CV, Nunes GA, Souza ÁR, Cruz JS da, Barros VS, et al. Morbidade e custos públicos hospitalares pela insuficiência renal crônica. *Rev Enferm UFPE Line*. agosto de 2019;13.
104. Okumura LM, Fonseca EL, Rosim MP, Riveros B, Nita ME. PSY124 - COST OF ALLOGENEIC HSCT COMPLICATIONS IN BRAZIL: A DETERMINISTIC LINKAGE APPROACH FOCUSING ON PATIENTS WITH GVHD. *Value Health*. outubro de 2018;21:S457.
105. Silva SB, Caulliraux HM, Araújo CAS, Rocha E. Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2016;32(6).
106. Conitec. Relatório 785 de 2022.
107. Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. Probabilistic Sensitivity Analysis Using Monte Carlo Simulation. *Med Decis Making*. junho de 1985;5(2):157–77.
108. Hatzwell AJ, Bullement A, Briggs A, Paulden M, Stevenson MD. Probabilistic Sensitivity Analysis in Cost-Effectiveness Models: Determining Model Convergence in Cohort Models. *Pharmacoeconomics*. dezembro de 2018;36(12):1421–6.
109. BRASIL. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Ministério da Saúde. 2014;
110. NICE. Maribavir for treating refractory cytomegalovirus infection after transplant Technology appraisal guidance [TA860]Published: 18 January 2023. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta860/chapter/1-Recommendations>
111. CADTH. Reimbursement Recommendation Maribavir (Livtency). 2022. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0720_Livtency - CADTH Final Recommendation \(with redactions\) KH2_SY - KH-meta.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0720_Livtency_-_CADTH_Final_Recommendation_(with_redactions)_KH2_SY_-_KH-meta.pdf)

112. HAS. Décision n°2023.0512/DC/SEM du 23 février 2023 de la Présidente de la Haute Autorité de Santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité LIVTENCITY. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3417653/fr/livtencity-maribavir-infection-a-cmv
113. SMC. Maribavir (Livtency®) is accepted for use within NHSScotland. 2023. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/maribavir-livtency-full-smc2576/>

11. Anexos

Tabela S1 Estratégia de busca utilizada na revisão da literatura (31 de março de 2023).

Base de dados	#	Componente	Estratégia de busca	Resultados
MEDLINE (PubMed)	#1	Doença	"cytomegalovirus infections"[MeSH Terms]	28.158
	#2	Tipo de intervenção	((((((((benzimidavir) OR (5,6-dichloro-2-isopropylamino-1-beta-L-ribofuranosylbenzimidazole) OR (1263W94)) OR (1263-W-94)) OR (GW 1263)) OR (GW-1263)) OR (BW 1263W94)) OR (BW-1263W94)) OR (GW 257406X)) OR (GW257406X)) OR (GW-257406X)) OR (maribavir)	218
	#3	População	Transplant	988.993
	#3	Combinação	#1 AND #2 AND #3	<u>65</u>
LILACS*	#1	Doença	cytomegalovirus infections [Title, abstract, subject]	38.246
	#2	Tipo de intervenção	maribavir OR benzimidavir OR (5,6-dichloro-2-isopropylamino-1-beta-L-ribofuranosylbenzimidazole) OR (1263W94) OR (1263-W-94) OR (GW 1263) OR (GW-1263) OR (BW 1263W94) OR (BW-1263W94) OR (GW 257406X) OR (GW257406X) OR (GW-257406X) [Title, abstract, subject]	214
	#3	População	Transplant [Title, abstract, subject]	353.803
	#4	Combinação	#1 AND #2 AND #3	<u>56</u>
Cochrane Library	#1	Doença	cytomegalovirus infections [Title, abstract, keyword]	
	#2	Tipo de intervenção	Maribavir [Title, abstract, keyword]	

	#3	População	Transplant [Title, abstract, keyword]
	#4	Combinação	#1 AND #2 AND #3 <u>47 trials</u>

Tabela S2 Estudos excluídos após leitura de texto completo.

Autor	Ano	Título	Razão primária para exclusão
Alain et al	2013	Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers.	Desenho do estudo
Avery et al	2010	Oral maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infections in transplant recipients.	Desenho do estudo
Avery et al	2021	Randomized phase 3 open-label study of maribavir vs investigator assigned therapy for refractory/resistant cytomegalovirus infection in transplant recipients: subgroup analyses of efficacy by organ	Resumo
Chemaly et al	2022	Impact of time from transplant to treatment of patients with refractory cytomegalovirus infection: post hoc analysis of Phase 3 SOLTICE study	Resumo
Dadwall et al	2022	Phase 3 trial of transplant recipients with refractory cytomegalovirus with/without resistance receiving maribavir or investigator-assigned therapies: subgroup	Resumo
Duarte et al	2021	Maribavir vs. investigator-assigned therapy (IAT) for the treatment of transplant recipients with refractory/resistant (R/R) cytomegalovirus infection: efficacy data from a randomized phase 3 open-label study	Resumo
Frange et al	2018	Maribavir, brincidofovir and letermovir: Efficacy and safety of new antiviral drugs for treating cytomegalovirus infections.	Desenho do estudo
Gagelmann et al	2018	Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Desenho do estudo
Ganghi et al	2022	Evaluating the Safety of Maribavir for the Treatment of Cytomegalovirus.	Desenho do estudo
Halpern-Cohen et al	2022	New Perspectives on Antimicrobial Agents: Maribavir.	Desenho do estudo
Imlay et al	2021	Letermovir and Maribavir for the Treatment and Prevention of Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Stem Cell Transplant Recipients.	Desenho do estudo

Ljungman et al	2019	Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7).	Desenho do estudo
Maertens et al	2020	Phase 3 randomized, double-blind study of maribavir compared with valganciclovir for treatment of cytomegalovirus (CMV) infection in hematopoietic stem-cell transplant (HSCT) recipients (Study Design)	Desenho do estudo
Maertens et al	2017	Maribavir versus valganciclovir for pre-emptive treatment of cytomegalovirus viremia: a randomized, dose-ranging, phase 2 study among hematopoietic stem cell transplant and solid organ transplant recipients	Desenho do estudo
Marty et al	2011	Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial.	Profilaxia
Pereira et al	2021	Efficacy and Safety of Maribavir as a Rescue Treatment for Investigator Assigned Therapy in Transplant Recipients with Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in the SOLSTICE Study: phase 3 Trial Results	População não identificada
Pescovitz et al	2009	A randomized, double-blind, pharmacokinetic study of oral maribavir with tacrolimus in stable renal transplant recipients.	Desfecho
Stuehler et al	2015	Combination therapy for multidrug-resistant cytomegalovirus disease.	Desenho do estudo
Sundberg et al	2020	A Phase 3 Active-Controlled Study of Maribavir (MBV) for the Treatment (Tx) of Transplant Recipients with Refractory/Resistant (RR) Cytomegalovirus (CMV): study Design	Desenho do estudo
Trofe et al	2008	Maribavir: a novel antiviral agent with activity against cytomegalovirus.	Desenho do estudo
Winston et al	2012	Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial.	Profilaxia
Zegra-reiriz et al	2015	Uso exitoso de maribavir en un caso de colitis por citomegalovirus farmacorresistente en un paciente receptor de un trasplante cardiaco	Desenho do estudo

Tabela S3 Estudos relevantes em andamento.

ID do registro	Título	Descrição	Status
NCT05319353	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Maribavir for the Treatment of Children and Teenage Transplant Recipients With CMV Infection	O principal objetivo deste estudo é descobrir a segurança, tolerabilidade e farmacocinética (PK) do maribavir para o tratamento da infecção por CMV em crianças e adolescentes após TCTH ou TOS e identificar a dose ideal de maribavir usando 200 miligramas (mg) formulação de comprimido para adulto ou outra formulação baseada em modelagem PK. Os participantes serão tratados com maribavir por 8 semanas. Os participantes precisam visitar seu médico durante o período de acompanhamento de 12 semanas.	Ainda não iniciado
NCT06034925	Maribavir vs. Valganciclovir for CMV Prophylaxis in High-Risk Kidney Transplant Recipients	O objetivo deste estudo é descobrir se há uma diferença em quão bem o medicamento padrão de prevenção do citomegalovírus MUSC (CMV) funciona, em comparação com um medicamento diferente, na prevenção de infecções por CMV em receptores de transplante renal que estão em risco para este tipo de infecção, ao mesmo tempo que avalia a tolerabilidade destes dois regimes. Os dois regimes de medicação comparados são Valganciclovir (aprovado pela FDA para prevenir e tratar a infecção por CMV) versus Maribavir (aprovado pela FDA para tratar a infecção por CMV) mais Aciclovir (aprovado pela FDA para prevenir a infecção por HSV).	Recrutando pacientes