

# RELATÓRIO PARA SOCIEDADE

informações sobre recomendações de incorporação  
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

## LETERMOVIR

para profilaxia de infecção e doença causada pelo citomegalovírus  
em adultos receptores soropositivos para CMV(R+) submetidos  
ao transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

#### **Elaboração, distribuição e informações**

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: [gov.br/conitec](http://gov.br/conitec)

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

Coordenação de Incorporação de Tecnologias –

CITEC/CGGTS/DGITS/SCTIE/MS

#### **Elaboração do texto**

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Mariana de Souza Fonseca

Melina Sampaio de Ramos Barros

#### **Revisão técnica**

Andrea Brígida de Souza

Fernanda Moreira Moraes

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

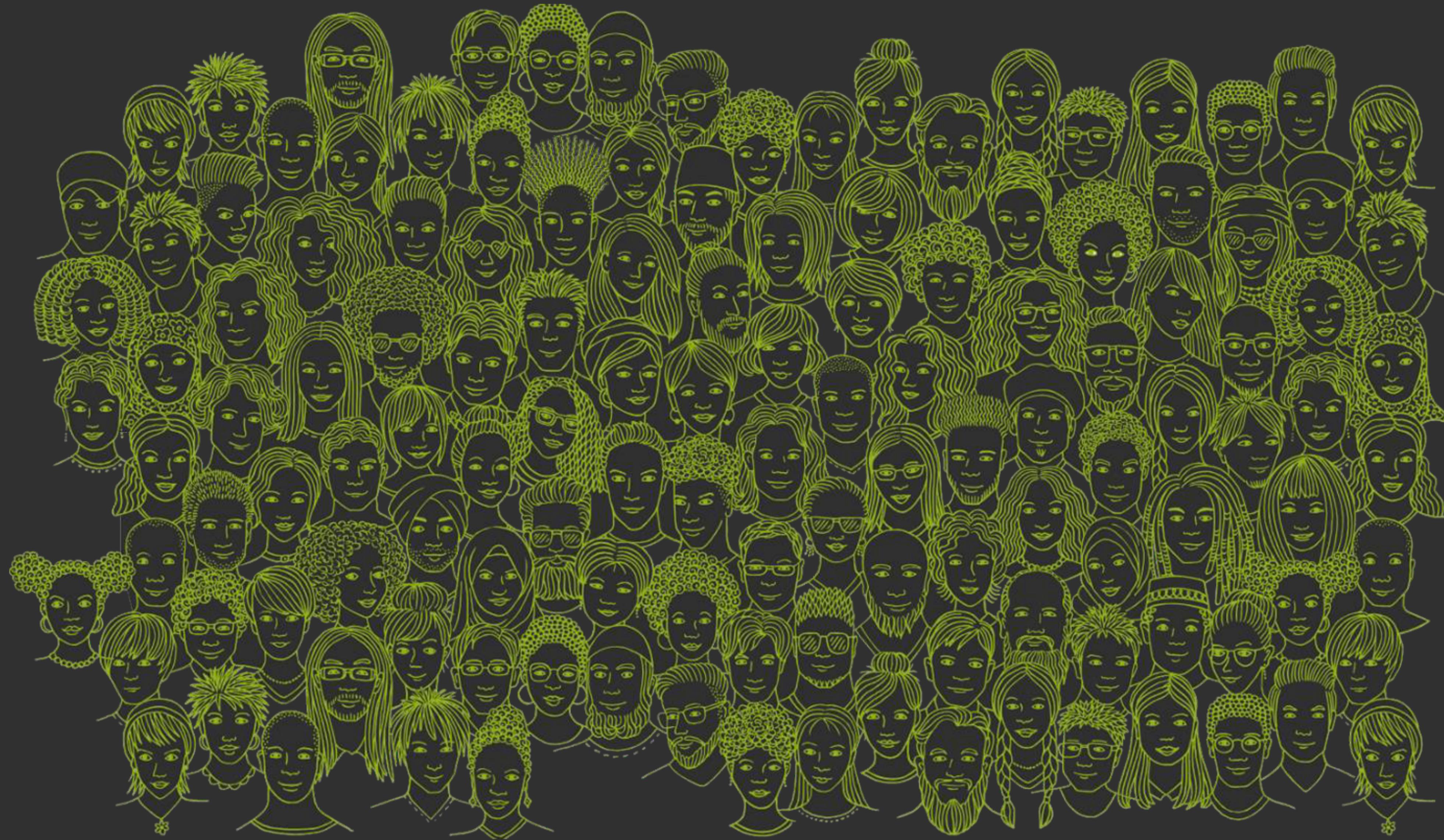
Patrícia Mandetta Gandara

#### **Layout e diagramação**

Danthon do Amaral Corrêa

#### **Supervisão**

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITS/SCTIE/MS



Este relatório é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

Todas as recomendações da Conitec são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação/exclusão/alteração da tecnologia analisada.

A recomendação da Conitec é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insu-  
mos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE, que decide sobre quais medicamentos, pro-  
dutos e procedimentos serão disponibilizados no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:

[Gov.br/conitec](http://Gov.br/conitec)

# **LETMOVIR**

**para profilaxia de infecção e doença causada pelo citomegalovírus em adultos receptores soropositivos para CMV(R+) submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico**

## **O QUE É INFECÇÃO E DOENÇA POR CITOMEGALOVÍRUS?**

O citomegalovírus humano (CMV) é o herpesvírus humano 5, que pode permanecer no organismo humano e persistir sem provocar manifestações clínicas ao longo de toda vida do indivíduo.

Em indivíduos com capacidade de produzir resposta imune normal, a infecção primária por CMV geralmente é assintomática. Entretanto, em transplantados, a infecção por CMV é a maior causa de mortalidade, com a ocorrência de infecção sintomática em 20 a 60% dos pacientes.

Nos países desenvolvidos, a proporção de adultos com anticorpos IgG específicos, ou seja, com proteínas específicas produzidas pelo organismo como forma de defender o corpo contra o CMV é de aproximadamente 60%, enquanto em países em desenvolvimento pode chegar até 90%.

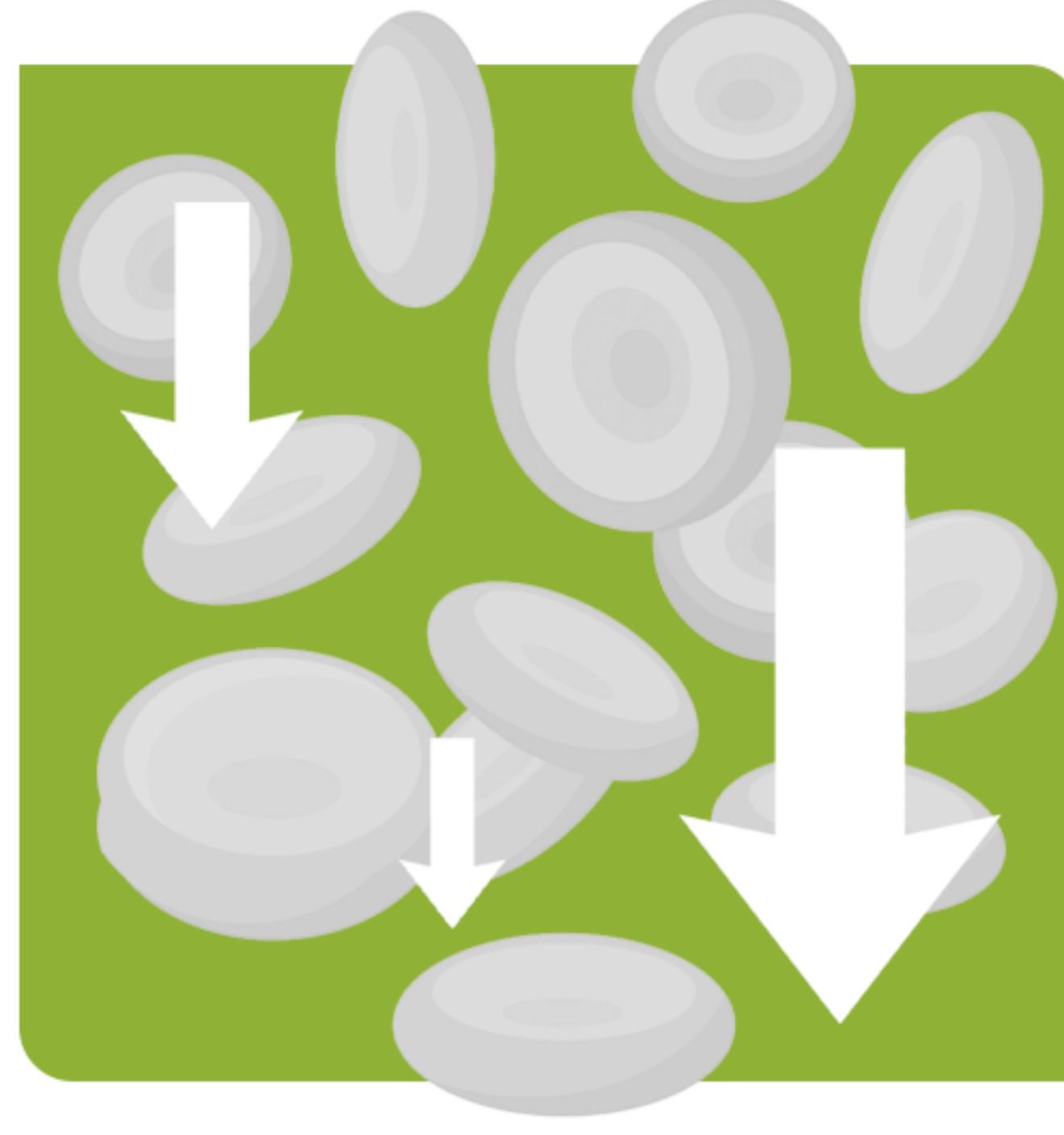
A infecção clinicamente significativa por CMV (ICS-CMV) pode ser definida como o isolamento do vírus ou a detecção de material genético ou proteínas virais em fluidos ou tecidos corporais. Assim, a ICS-CMV consiste na primeira reativação do CMV após o transplante de medula óssea. Essa reativação requer o início da terapia preemptiva anti-CMV, que é indicada quando há identificação do CMV por meio de exames capazes de detectar anticorpos contra o vírus no período pós-transplante.

Em indivíduos imunocomprometidos, a ICS-CMV pode levar à síndrome de CMV ou doença por CMV, caracterizada pela presença de sintomas como febre, redução da quantidade de glóbulos brancos no sangue, dor nas juntas, dor muscular e aparecimento de manchas avermelhadas no corpo, além de complicações mais graves como doenças do trato digestivo e intestinal, do fígado e pneumonia.

## SINTOMAS



FEBRE



REDUÇÃO DA QUANTIDADE DE  
GLÓBULOS BRANCOS NO SANGUE



DOR NAS JUNTAS, DOR MUSCULAR  
E APARECIMENTO DE MANCHAS  
AVERMELHADAS NO CORPO

ALÉM DE COMPLICAÇÕES  
MAIS GRAVES COMO  
DOENÇAS DO TRATO  
DIGESTIVO E INTESTINAL,  
DO FÍGADO E PNEUMONIA.

O CMV é um importante causador de agravos em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos (a exemplo de fígado, rim, pulmão e coração) e de células do sangue. Estima-se que a ocorrência de casos novos de ICS-CMV no período pós-transplante de células sanguíneas corresponda a 30-70% dos casos transplantados.

A ICS-CMV é um evento relevante em indivíduos submetidos a transplante de medula óssea com células provenientes de outro indivíduo (doador) e pode desencadear complicações agudas e tardias, sendo que a realização desse tipo de transplante em pessoas com mais de 65 anos de idade pode ser um fator de risco para a ICS-CMV.

## COMO OS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, COM INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS (CMV), SÃO TRATADOS NO SUS?

Atualmente, não existem medidas para prevenção da ICS-CMV. A terapia utilizada é considerada terapia preemptiva, ou seja, é indicada quando há identificação do CMV por meio de exames que detectam anticorpos contra o vírus no período pós-transplante.

As terapias preemptivas disponíveis no SUS são o valganciclovir e o ganciclovir. A Sociedade Brasileira de Transplantes de Medula Óssea (SBTMO) recomenda o uso desses medicamentos antivirais para o tratamento da ICS-CMV em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, com possibilidade de utilização de

Foscarnet em casos de ocorrência de baixa contagem no sangue de neutrófilos (tipos de glóbulos brancos responsáveis pelo combate a infecções).

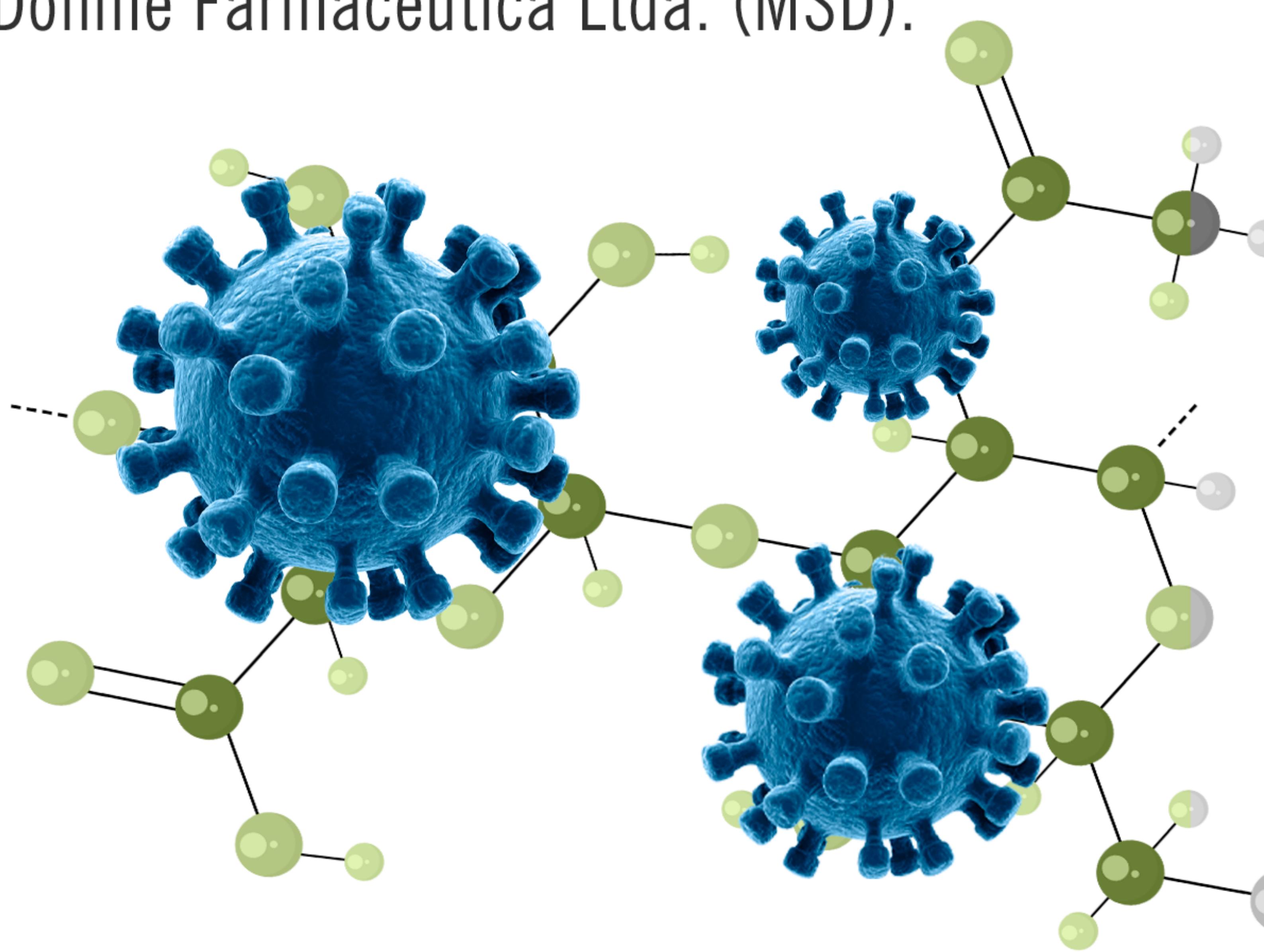
A orientação da SBTMO é iniciar a terapia preemptiva quando houver detecção precoce do CMV por meio de exames capazes de identificar a presença de anticorpos contra o CMV ou de material genético viral indicativo de replicação ativa do CMV, possibilitando reduzir o risco de desenvolvimento das formas graves da doença. O ponto de corte da carga viral para a introdução de ganciclovir pode variar de acordo com o risco de desenvolvimento de ICS-CMV de cada paciente. Se a presença de vírus no sangue estiver em aumento após duas semanas, deve-se considerar o aumento da dose de ganciclovir. O tempo de duração da terapia preemptiva é maior ou igual a 14 dias, podendo ser suspensa após esse período com base em resultado negativo de carga viral ativa do CMV no sangue, detectado por meio de exame PCR.

## MEDICAMENTO: LETERMOVIR

A solicitação de incorporação, no SUS, do letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores de transplante de medula óssea com células de outro doador soropositivos para CMV foi uma demanda da Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. (MSD).

O letermovir atua na inibição de um complexo de proteínas necessário à replicação do vírus. O medicamento afeta a formação do comprimento de moléculas presentes no material genético do CMV e interfere na maturação de partículas infecciosas. O medicamento tem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com indicação para a profilaxia de infecção e doença causada pelo CMV em adultos receptores de transplante de medula óssea com células de outro doador soropositivos para CMV.

A análise de evidência realizada pela Secretaria Executiva da Conitec incluiu novos estudos aos apresentados pelo demandante e, de modo geral, os resultados demonstraram a eficácia do letermovir na redução de casos novos de ICS-CMV e da mortalidade por todas as causas em 24 semanas. Entretanto, a diferença significativa quanto à mortalidade por todas as causas entre o grupo tratado com



letermovir e o placebo não se manteve na análise de 48 semanas de acompanhamento. Ademais, o medicamento não demonstrou resultados estatisticamente significantes nos eventos que envolvem reação imunológica desencadeada por células de defesa do doador contra antígenos do receptor transplantado, baixa contagem de neutrófilos no sangue e doença renal aguda. Quanto à segurança, observou-se que ainda são escassas as informações a respeito dos eventos adversos relacionados à tecnologia avaliada.

Na avaliação econômica apresentada pelo demandante, foram identificados problemas e inconsistências. Desse modo, um novo modelo econômico foi proposto pela Secretaria Executiva da Conitec, comparando profilaxia com letermovir e placebo (sem profilaxia) e considerando os principais desfechos da doença no período de um ano. Os resultados apontaram um custo adicional de R\$ 57.035,67 para o uso do letermovir por 0,05 anos, aproximadamente 18 dias de vida ganhos, com custo extra de R\$1.086.063,38 por ano de vida ganho.

Na análise do impacto financeiro, foram avaliados dois cenários, a saber: o cenário referência (sem a incorporação de letermovir) e o cenário alternativo (com a incorporação do medicamento para a profilaxia de infecção por CMV em pacientes adultos submetidos a transplante de medula óssea com células de outro doador). Com os valores recalculados, estima-se que a incorporação do letermovir no SUS represente custos adicionais de R\$100.075.649,40 para o cenário de difusão gradativa e de R\$271.969.304,85 para o cenário de difusão mais acelerada. Desse modo, quando comparado ao tratamento atual, o impacto financeiro da incorporação do letermovir não demonstra economia para o SUS, em cinco anos.

## **PERSPECTIVA DO PACIENTE**

Foi aberta chamada pública para Perspectiva do Paciente sobre esse tema entre os dias 12/05/2022 e 22/05/2022, com registro de duas pessoas inscritas, as quais não tiveram experiência com a tecnologia avaliada. Durante a apreciação inicial do tema na 111<sup>a</sup> Reunião da Conitec, realizada no dia 03/08/2022, o representante relatou que, em 2018, foi diagnosticado com leucemia aguda e, nesse momento, já houve a indicação de transplante de medula óssea. Ele informou ter utilizado diferentes medicamentos e iniciado o tratamento no mesmo ano, com melhora dos sintomas da doença. Em 2019, encontrou um doador e realizou o transplante de medula óssea, que foi bem-sucedido. Entretanto, o participante declarou que decorridos aproximadamente 30 a 40 dias pós-transplante, foi detectada a primeira ativação de citomegalovírus (CVM),

motivo pelo qual voltou a ser internado para a terapia com ganciclovir. Na sua visão, embora apresente boa resposta, o tratamento com ganciclovir tem a desvantagem do internamento ou do deslocamento da pessoa até a unidade de saúde, duas vezes ao dia, para administração do medicamento, o que implica exposição do paciente pós-transplantado a riscos à saúde. Ele destacou ainda que a ativação do CMV é comum entre transplantados e, na sua experiência, a ativação e a negativação do vírus ocorreram cerca de cinco a seis vezes após o transplante, sendo o tratamento realizado com ganciclovir e valganciclovir. Ademais, o paciente salientou ter tido acesso ao valganciclovir por meio de doações e estratégias de financiamento coletivo, destacando como principais vantagens dessa tecnologia a forma de administração oral e a possibilidade de realizar o tratamento em casa. Na sua percepção, além dos riscos relacionados ao desenvolvimento da doença ou infecção por CMV, a ativação do vírus desencadeia ansiedade e medo de contrair a doença ou infecção por CMV e comprometer o transplante. Desse modo, segundo ele, a disponibilidade de um medicamento para profilaxia da doença ou infecção por CMV significa a expectativa de melhora de qualidade de vida de pacientes transplantados

O vídeo da 111<sup>a</sup> Reunião pode ser acessado em:

<https://youtu.be/nrtaWd8JXUc?t=8690>

## RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação no SUS do letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus em adultos receptores (R+) de transplantes de células-tronco hematopoiéticas alogênico e soropositivos ao citomegalovírus (CMV). Esse tema foi discutido durante a 111<sup>a</sup> Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 3 e 4 de julho de 2022. Na ocasião, o Plenário considerou aspectos como a ausência de redução na mortalidade por todas as causas com o uso do letermovir, os custos significativos por anos de vida ganhos e o impacto orçamentário decorrente de uma possível incorporação da tecnologia.

O assunto está disponível na Consulta Pública nº 60, durante 20 dias, no período de 13/09/2022 a 03/10/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Para participar com experiências ou opiniões, acesse:

<https://www.gov.br/participamaisbrasil/consulta-publica-conitec-sctie-n-60-2022-opiniao-letermovir>

Para participar com contribuições técnico-científicas, acesse:

<https://www.gov.br/participamaisbrasil/consulta-publica-conitec-sctie-n-60-2022-tecnico-cientifico-letermovir>

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível em:

[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912\\_relatorio\\_cp\\_letermovir\\_para\\_cmv\\_pacientes\\_tcth\\_cp60.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912_relatorio_cp_letermovir_para_cmv_pacientes_tcth_cp60.pdf)