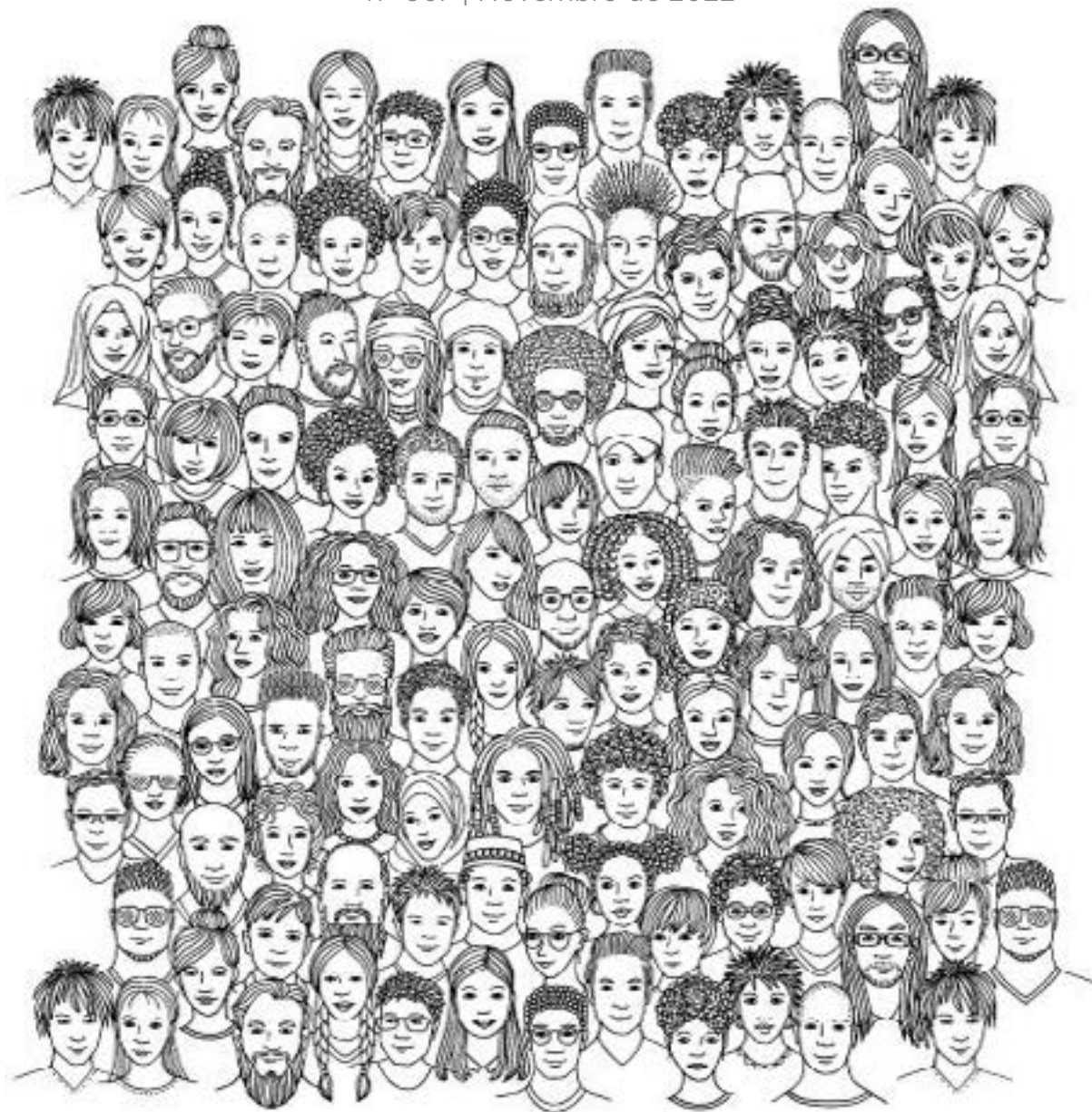




RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

LETERMOVIR

para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV)
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/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

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

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Rômulo Barbosa Filho

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - Diretora DGITS/SCTIE/MS

LETERMOVIR

para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) 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.

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 incorporação de letermovir) e o cenário alternativo (com 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 111ª 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 111ª 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 111ª 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 esteve 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.

Resultado da consulta pública

O tema foi colocado em consulta pública realizada entre os dias 13/09/2022 e 03/10/2022. Foram recebidas 80 contribuições, sendo 59 técnico-científicas e 21 sobre experiência e opinião. Nas contribuições técnicas, não foram adicionadas novas evidências científicas e, em relação à avaliação econômica, a empresa demandante apresentou uma nova proposta

comercial para o letermovir 240 mg, caixa com 28 comprimidos, com redução de 17,8% do preço inicialmente indicado. Desse modo, considerando o novo preço, os resultados apontaram custos de R\$ 973.629,01 por ano de vida ganho em um ano de acompanhamento, impacto orçamentário de R\$ 90.365.646,83 em cenário de difusão gradativa, e de R\$ 249.467.644,99 em cenário de difusão acelerada. Nas contribuições de experiência e opinião, foram destacados o direito à saúde, a relevância da profilaxia em pacientes com alto risco para infecção por CMV, a melhora da qualidade de vida do paciente, a redução de risco de perda do transplante e a diminuição de hospitalizações, argumentos favoráveis à incorporação do letermovir no SUS. A maioria dos participantes salientou não ter experiência com o letermovir e apontou a ausência de reativação viral da doença por CMV, a profilaxia e a redução de infecção pós-transplante como efeitos positivos e facilidades relacionadas ao medicamento, e a dificuldade de acesso como principal aspecto negativo. Diante do exposto, o Plenário da Conitec considerou que os resultados da consulta pública não alteraram o entendimento preliminar da Comissão e a recomendação de não incorporação foi mantida.

Recomendação final da Conitec

A Conitec, durante a 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de novembro de 2022, recomendou a não incorporação, no SUS, do letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos soropositivos para CMV (R+) receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico. Na ocasião, o Plenário considerou a avaliação econômica e o impacto orçamentário da tecnologia.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, a secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), do letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos soropositivos para CMV (R+) receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [clikando aqui](#).