



Brasília, DF | Abril de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Valganciclovir e ganciclovir para profilaxia e tratamento de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV

2024 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 da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE

DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – CCATES/UFMG

Álex Bruno do Nascimento Martins

Bárbara Rodrigues Alvernaz dos Santos

Camila Oliveira Pereira

Isabela Cristina Menezes de Freitas

Isabela Miranda Nunes Rossi

Ludmila Peres Gargano

Roberto Lúcio Muniz Júnior

Augusto Afonso Guerra Júnior

Francisco de Assis Acurcio

Juliana Alvares-Teodoro

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Aline do Nascimento

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Adriana Prates Sacramento

Andrea Brígida de Sousa

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Lista de Siglas

Sigla	Descrição
Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AMSTAR-2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPS	Banco de Preços em Saúde
CADTH	Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias em Saúde
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CMV	Citomegalovírus
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DLOG	Departamento de Logística em Saúde
EACS	Sociedade Clínica Europeia de Aids
EBV	Vírus de Epstein-Barr
ECR	Ensaio clínico randomizado
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAART	Terapia antirretroviral altamente ativa
HHV	Herpesvírus humano
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSV	Herpes vírus simples
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IP	Inibidor de protease
IV	Intravenoso
NE	Não estimado
NICE	Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados
NNRTI	Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa
NRTI	Inibidores da transcriptase reversa
PBS	Esquema de benefícios farmacêuticos
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PF	Preço de Fábrica
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PTC	Parecer Técnico-Científico
PVHA	Pessoas que vivem com HIV/Aids
PVHIV	Pessoas que vivem com HIV
ROB 2.0	Risk of Bias Tool
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions
SIASG	Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais de CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV
SMC	Consórcio Escocês de Medicamentos

SUS	Sistema único de saúde
TARV	Terapia antirretroviral
VGCV	Valganciclovir
VZV	Vírus da varicela-zóster

Relatório preliminar

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Razão de custo efetividade incremental do ganciclovir para pessoas imunossuprimidas pelo HIV e retinite por CMV	26
Tabela 2 - Relação de custo efetividade incremental do ganciclovir para pessoas imunossuprimidas pelo HIV e colite por CMV	26
Tabela 3 - Resultado da análise de custo-efetividade	27
Tabela 4 - Resultado Custo-minimização.....	28
Tabela 5 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) ganciclovir intravenoso.	50
Tabela 6 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) valganciclovir oral.	51
Tabela 7 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) valganciclovir oral vs ganciclovir intravenoso.....	53
Tabela 8 - Avaliação de certeza da evidência (GRADE) para ganciclovir	80
Tabela 9 - Avaliação de certeza da evidência (GRADE) para Valganciclovir	82
Tabela 10 - Avaliação de certeza da evidência (GRADE) para análise comparativa entre valganciclovir e ganciclovir	84
Tabela 11 - Relação de custo efetividade incremental do ganciclovir para indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e colite por CMV	114
Tabela 12 - Custos profilaxia com valganciclovir	118
Tabela 13 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística	121
Tabela 14 - Resultado da análise de custo-efetividade	121
Tabela 15 - Microcusteio Ganciclovir	125
Tabela 16 - Microcusteio Valganciclovir.....	126
Tabela 17 - Parâmetros análise de sensibilidade	126
Tabela 18 - Resultado Custo-minimização.....	127
Tabela 19 - Estimativa do número de pessoas elegíveis ao tratamento com ganciclovir para cada cenário, conforme market share	141

Lista de Quadros

Quadro 1 - Fases clínicas infecção por HIV	7
Quadro 2 - Opções terapêuticas para infecções por CMV	9
Quadro 3 - Descrição técnica do ganciclovir e valganciclovir	15
Quadro 4 - Quadro de preços CMED para o ganciclovir e valganciclovir	18
Quadro 5 - Menores preços alcançados nas últimas compras realizadas pelo governo.....	19
Quadro 6 - Custo estimado do tratamento de retinite e esofagite/colite com ganciclovir	19
Quadro 7- Custo do tratamento para retinite por CMV em adultos com valganciclovir	20
Quadro 8 - Perguntas de pesquisa elaboradas	21
Quadro 9 - Características do modelo de análise de custo-efetividade (ganciclovir).....	25
Quadro 10 - Características do modelo de análise de custo-efetividade (valganciclovir)	27
Quadro 11. Características do modelo de análise (valganciclovir vs ganciclovir).....	28
Quadro 12 - Avaliações por agências internacionais ganciclovir.....	32
Quadro 13 - Avaliações por agências internacionais valganciclovir.....	33
Quadro 14 - Estratégia de busca nas plataformas consultadas (ganciclovir intravenoso).....	55
Quadro 15 - Estratégias de busca de evidências em base de dados (valganciclovir)	57
Quadro 16 - Estratégias de busca de evidências em base de dados (valganciclovir vs ganciclovir)	58
Quadro 17 - Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada (ganciclovir).....	65
Quadro 18 - Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada (valganciclovir)	68
Quadro 19 - Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada (valganciclovir oral vs ganciclovir intravenoso).....	70
Quadro 20 - Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	104
Quadro 21 - Dados de efetividade inseridos no modelo.....	106
Quadro 22 - Dados de custo inseridos no modelo.....	107
Quadro 23 - Resultados da análise de sensibilidade determinística retinite por CMV	109
Quadro 24 - Resultados da análise de sensibilidade determinística colite por CMV	111
Quadro 25 - Razão de custo efetividade incremental do ganciclovir para indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e retinite por CMV	112
Quadro 26 - Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	115
Quadro 27 - Custo tratamento de doenças de órgão alvo por CMV.....	118
Quadro 28 - Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	123
Quadro 29 – Custos unitários de ganciclovir e valganciclovir considerados na AIO	137

Quadro 30 - PVHIV com contagem de células < 50 células/ μ l e apresentam retinite e por CMV entre 2025 e 2029 no Brasil	139
Quadro 31 - Cenários de market share propostos para o ganciclovir.....	140

Lista de Figuras

Figura 1 - Transformação do pró-fármaco valganciclovir em ganciclovir.....	13
Figura 2 - Diagrama de seleção de estudos (ganciclovir intravenoso)	61
Figura 3 - Diagrama de seleção de estudos (valganciclovir)	62
Figura 4 - Diagrama de seleção de estudos (valganciclovir oral vs ganciclovir intravenoso)	63
Figura 5 - Análise de risco de viés do estudo clínico randomizado – RoB 2 (ganciclovir intravenoso)	71
Figura 6 - Análise de risco de viés do estudo clínico randomizado – RoB 2 (valganciclovir oral)	72
Figura 7 - Avaliação do risco de viés - ROB 2.0 (valganciclovir vs ganciclovir).....	73
Figura 8 - Análise do risco de viés em estudos observacionais (ganciclovir intravenoso)	74
Figura 9 - Árvore de decisão – Indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e retinite causada por CMV	108
Figura 10 - Árvore de decisão – Indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e colite causada por CMV	108
Figura 11 - Gráfico de tornado para o modelo referente ao tratamento com ganciclovir para indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e retinite por CMV	112
Figura 12 - Representação gráfica do resultado da análise de sensibilidade probabilística para indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e retinite por CMV	113
Figura 13 - Gráfico de tornado para o modelo referente ao tratamento com ganciclovir para indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e colite por CMV.....	114
Figura 14 - Representação gráfica do resultado da análise de sensibilidade probabilística para indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e colite por CMV	115
Figura 15 - Árvore de decisão da ACE.....	120
Figura 16 - Resultados da análise de sensibilidade determinística univariada para ACE.....	122
Figura 17 - Resultados da análise de sensibilidade multivariada para ACE	122
Figura 18 - Análise de sensibilidade determinística	128
Figura 19 - Racional para a estimativa da população elegível	138

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	3
2.	CONFLITO DE INTERESSES	3
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	4
4.	INTRODUÇÃO.....	7
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	7
	4.2 Citomegalovírus em PVHA.....	8
	4.3 Tratamento e profilaxia de CMV em PVHA	9
	Sítio de acometimento	9
	4.4 Justificativa da demanda e considerações da área técnica do Ministério da Saúde	10
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	13
	5.1 O valganciclovir e o ganciclovir	13
	5.2 Preço e custo do tratamento	18
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	21
	6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia no tratamento da doença órgão-alvo por CMV.....	22
	Redução na mortalidade/ aumento na sobrevida	22
	Redução da progressão da doença	22
	Tempo de progressão	22
	6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia no tratamento da doença órgão-alvo por CMV	23
	Eventos adversos graves	23
	6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia na profilaxia primária da infecção por CMV	23
	Redução na mortalidade/ aumento na sobrevida	23
	Ocorrência de doença de órgãos-alvo por CMV	23
	Redução da carga viral de CMV	23
	6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia na profilaxia primária da infecção por CMV	23
	Eventos adversos graves	23
	6.5 Evidência complementar	24
	6.6 Qualidade geral das evidências (GRADE).....	23
	6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	24
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	24
	7.1 Avaliação econômica	25
	7.2 Impacto orçamentário.....	29
8	ACEITABILIDADE.....	30
9	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	30
10	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	31
11	PERSPECTIVAS DO PACIENTE.....	31
12	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	31

13	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
14	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	36
15	REFERÊNCIAS	37
	ANEXO 1 - SÍNTSE DE EVIDÊNCIAS	45
	Bases de dados	58
	ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	102
	Parâmetro	126
	ANEXO 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	135

Relatório preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório de Recomendação se refere à avaliação da incorporação dos medicamentos valganciclovir 450 mg comprimido e ganciclovir 5 mg/mL intravenoso para tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV no Sistema Único de Saúde (SUS), demandado pela Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGAHV/DATHI/SVSA/MS). Os estudos que compõem este Relatório foram elaborados pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do valganciclovir e do ganciclovir, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cloridrato de valganciclovir e ganciclovir

Indicação: Para tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV.

Demandante: Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGAHV/DATHI/SVSA/MS).

Introdução: O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é o agente causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids), uma doença sexualmente transmissível, que compromete o sistema imunológico dos pacientes. Estima-se haver mais de um milhão de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) no Brasil. Dentre as possíveis comorbidades associadas à Aids estão as infecções oportunistas e, dentre elas, as infecções causadas pelo citomegalovírus (CMV). Infecções por CMV em pacientes imunocompetentes normalmente são brandas e não demandam tratamento medicamentoso. Entretanto, em pacientes imunocomprometidos, a infecção pode ser grave, acometendo a retina (retinopatia) e o trato gastrointestinal. O ganciclovir intravenoso (IV) ou o valganciclovir para tratamento de CMV em PVHA podem ser utilizados, mas nenhuma dessas tecnologias foi avaliada pela Conitec para esta indicação.

Pergunta: Valganciclovir e ganciclovir são eficazes, efetivos, seguros e custo-efetivos para o tratamento e profilaxia de infecções por CMV em pacientes adultos e crianças imunossuprimidos pelo HIV?

Evidências clínicas: A análise das evidências disponíveis na literatura permitiu constatar a eficácia, a efetividade e a segurança do ganciclovir e do valganciclovir no tratamento da doença causada pelo citomegalovírus (CMV). Valganciclovir se apresenta na forma farmacêutica oral, sendo que após o metabolismo primário é transformado em ganciclovir. Os estudos sobre o ganciclovir abordaram seu uso em algumas manifestações da doença, como retinite e infecções no trato gastrointestinal, demonstrando sua capacidade para reduzir a progressão das lesões e aumentar a sobrevida em PVHA e doença do CMV. O ganciclovir é utilizado tanto na terapia de indução quanto na manutenção, sendo indicado especialmente para casos de recidiva do CMV. Por outro lado, os estudos sobre o valganciclovir focaram na sua utilização como profilaxia primária em pacientes imunocomprometidos pelo HIV e com sorologia positiva para CMV, entretanto, não foram identificadas diferenças quando comparado ao placebo. O ensaio clínico pivotal do valganciclovir comparou o uso do medicamento com ganciclovir intravenoso no tratamento de retinite causada por CMV. Neste estudo, as apresentações demonstraram eficácia na redução da carga viral por CMV e da progressão da doença. A análise comparativa demonstrou que os medicamentos possuem eficácia e segurança equivalentes para o tratamento de retinite por CMV. Em geral, as evidências indicam que ambas, forma farmacêutica oral ou injetável, apresentam bom perfil de segurança. Não foram encontradas evidências sobre o uso do valganciclovir em crianças, visto que os estudos foram conduzidos apenas em adultos.

Avaliação econômica: Foram realizadas três avaliações econômicas, sendo duas análises de custo-efetividade (ACE) e uma análise de custo-minimização (ACM). A ACE conduzida para o medicamento ganciclovir, em comparação com placebo, considerou o tratamento de retinite e colite por CMV, em horizonte temporal de um ano. A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) para o tratamento de retinite com ganciclovir resultou em R\$ 54.181,14 por progressão da doença evitada e para o tratamento de colite resultou em uma RCEI de R\$ 46.698,27 por progressão da doença evitada. Na profilaxia primária de infecção por CMV, avaliando o desfecho de sobrevida (óbito), a ACE realizada para o valganciclovir,

em comparação com placebo, resultou em uma RCEI de R\$ 5.290.724,26 por morte evitada. Para a análise comparativa entre ganciclovir e valganciclovir, foi construída uma ACM, dado que os seus resultados de eficácia e segurança podem ser considerados equivalentes. Os resultados indicam que o tratamento com ganciclovir intravenoso em bolsa de 250 mL é economicamente mais vantajoso, apresentando uma economia de R\$ 8.880,57 por paciente, por ano de tratamento. Todavia, não foi estimado o impacto que uma apresentação oral traria na qualidade de vida dos pacientes, bem como a liberação de leitos ambulatoriais/hospitalares, uma vez que não existem dados disponíveis.

Análise de impacto orçamentário: Foram utilizados os custos diretos da ACM e comparados cenários com diferentes margens de *market share* de ganciclovir e valganciclovir para o tratamento da retinite no SUS, em um horizonte temporal de cinco anos. A população elegível foi calculada com base na prevalência de retinite por CMV em PVHA no Brasil. No período de 2024 a 2029, a população elegível se mantém estável, em torno de 120 pessoas por ano. O Cenário 1 proposto considerou a incorporação apenas de ganciclovir, sendo utilizado por toda a população elegível, e resultou em um impacto acumulado de R\$ 17.079.253,37 em cinco anos. O Cenário 2 proposto considerou a incorporação dos dois antivirais, dividindo o mercado em partes iguais ao longo dos cinco anos, e resultou em um impacto acumulado de R\$ 8.539.626,69 para o ganciclovir e de R\$ 11.966.164,25 para o valganciclovir, com impacto orçamentário total de R\$ 20.505.790,94. O Cenário 3 considerou um *market share* de 80% no primeiro ano para o ganciclovir, reduzindo sua participação em 20% a cada ano. Neste terceiro cenário, representando uma progressiva substituição do uso do ganciclovir pelo valganciclovir ao longo dos cinco anos. o resultado apresentou um impacto de R\$ 6.794.744,26 pela incorporação do ganciclovir, de R\$ 14.411.183,27 pela incorporação do valganciclovir e com impacto orçamentário total de R\$ 21.205.927,53, ao longo de cinco anos.

Recomendações internacionais: Não foram identificadas avaliações de evidências científicas do ganciclovir realizadas por agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais. Isto pode ser explicado pelo fato de ambos os medicamentos estarem disponíveis no mercado e nos sistemas de saúde anteriormente à criação das agências. Com relação às recomendações sobre o valganciclovir, o Scottish Medicines Consortium (SMC) recomendou o valganciclovir na terapia de indução e manutenção de retinite por CMV em PVHA e o Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) recomendou o uso do valganciclovir para tratamento de retinite por CMV em PHVA. Não foram encontradas recomendações para valganciclovir no tratamento e na profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV no National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e no Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).

Monitoramento do horizonte tecnológico: Não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes imunossuprimidos pelo HIV, infectados pelo citomegalovírus (CMV).

Perspectiva do paciente: As Chamadas Públicas nº 31/2023 e nº 32/2023 ficaram abertas entre 14 e 24 de agosto de 2024 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre os temas “Valganciclovir para o tratamento de infecções pelo citomegalovírus (CMV), em pacientes imunossuprimidos pelo HIV” e “Ganciclovir injetável para o tratamento de infecções pelo citomegalovírus (CMV), em pacientes pediátricos e adultos imunossuprimidos pelo HIV”, respectivamente. Entretanto, não houve inscrições.

Considerações finais: Valganciclovir libera ganciclovir na circulação e consequentemente os resultados de eficácia e segurança podem ser considerados equivalentes. Todavia não foram encontradas evidências clínicas que realizassem uma comparação direta entre o uso de valganciclovir oral e ganciclovir intravenoso na profilaxia primária (terapia preemptiva) de infecções causadas por CMV, bem como no tratamento de colite associada à doença por CMV em PVHA. A bula do

valganciclovir não possui recomendação de uso para profilaxia primária em PVHIV ou tratamento de colite. Tendo em vista a equivalência terapêutica entre valganciclovir e ganciclovir no tratamento de retinite por CMV, foi construído uma ACM com o objetivo de analisar as diferenças entre os custos dos tratamentos com os medicamentos. Os resultados apontam para uma economia de R\$ 8.880,57 no uso do ganciclovir em comparação ao valganciclovir oral. Ressalta-se, no entanto, que a ACM não considerou aspectos importantes, como a liberação de leitos ambulatoriais/hospitalares e a qualidade de vida, a adequação ao tratamento, a acessibilidade geográfica e outros fatores que poderiam impactar, inclusive, na adesão ao tratamento por parte do paciente. Nesse sentido, embora o uso do ganciclovir tenha apresentado menor custo em relação ao valganciclovir, tal resultado pode estar superestimado, dada a ausência de desfechos relacionados às preferências dos pacientes e ao custo de oportunidade de ocupação de leitos.

Recomendação preliminar da Conitec: O Comitê de Medicamentos, em sua 128ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 11 de abril de 2024, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação dos medicamentos ganciclovir intravenoso e valganciclovir oral para o tratamento de infecções causadas por CMV em indivíduos imunossuprimidos pelo HIV. Considerou-se o uso consagrado do ganciclovir e do valganciclovir, apesar das limitações das evidências clínicas encontradas, e os benefícios em disponibilizar as duas tecnologias, incluindo comodidade posológica e uso ambulatorial do valganciclovir.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O Vírus da Imunodeficiência Humana (em inglês, *Human Immunodeficiency Virus* - HIV) é um retrovírus que infecta células do sistema imunológico, especialmente os linfócitos T que expressam o receptor CD4 em sua superfície¹. Ao infectar as células, o HIV é capaz de se replicar utilizando a engenharia genética das células hospedeiras, o que compromete o sistema imunológico, tornando o paciente suscetível a diversas infecções, cânceres e outras doenças oportunistas. A infecção pelo HIV apresenta três fases: a fase aguda, a fase de latência clínica ou assintomática e, por último, o estágio mais avançado e grave imunossupressão, conhecido como a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (em inglês, *Acquired Immunodeficiency Syndrome* - Aids) (Quadro 1)¹⁻³.

Quadro 1 - Fases clínicas infecção por HIV

Infecção aguda	Etapa inicial da infecção pelo HIV. Pode durar algumas semanas após a exposição ao vírus. Durante essa fase, os indivíduos podem apresentar sintomas similares aos da gripe, incluindo febre, dor de cabeça, fadiga, dores musculares e nas articulações, erupções cutâneas, dor de garganta e aumento do tamanho das glândulas.
Fase de latência	Período de latência clínica, também conhecido como fase assintomática. Durante esse período o indivíduo não apresenta sintomas evidentes, mas o vírus permanece ativo e se reproduzindo no organismo. Essa fase pode se estender por muitos anos, mas, sem tratamento, o HIV pode evoluir para a Aids.
AIDS	A Aids representa o estágio mais avançado da infecção pelo HIV. Esse diagnóstico é feito quando a contagem de células CD4 (células do sistema imunológico que são atacadas pelo HIV) cai abaixo de 200 células por mm ³ de sangue ou quando a pessoa contrai uma ou mais doenças oportunistas, como pneumonia causada pelo <i>Pneumocystis jirovecii</i> , tuberculose ou infecções fúngicas. Na ausência de tratamento, a expectativa de vida média para indivíduos neste estado é cerca de três anos.

Fonte: Deeks et al, 2015¹

De acordo com dados do Unaids Brasil (2022), no ano de 2022, havia cerca de 39 milhões de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) no mundo⁴. No Brasil, dados apresentados pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde no boletim epidemiológico de 2021 mostram que existem mais de um milhão de PVHA no país⁵.

Na década de 1980, surgiram as primeiras terapias antirretrovirais (TARV) para PVHA, com o objetivo de inibir a replicação do vírus, diminuindo o comprometimento do sistema imunológico. Atualmente o Sistema único de saúde (SUS) disponibiliza 22 TARV, tais como a associação zidovudina/lamivudina, tenofovir, efavirenz dentre outros para o tratamento PVHA⁶.

Apesar das TARVs terem melhorado significativamente a sobrevida e o prognóstico de pacientes vivendo com o HIV, as infecções oportunistas ainda estão fortemente relacionadas ao risco de mortalidade^{7,8}. Entre estas, a infecção pelo citomegalovírus (CMV) destaca-se por ser uma das mais frequentes em PVHA, contribuindo para a morbidade e mortalidade destes pacientes⁹. Vale destacar um estudo retrospectivo brasileiro de 2016, realizado no Serviço de Assistência Especializada em Goiás, que analisou 323 prontuários de PVHA em que 87% desses pacientes possuíam sorologia positiva para CMV com a presença do anticorpo IgG¹⁰.

4.2 Citomegalovírus em PVHA

O CMV é um herpesvírus humano do tipo 5 (HHV-5) que pertence à família Herpesviridae. A forma mais comum de transmissão CMV é através do contato íntimo ou com secreções de pessoas contaminadas, como saliva, urina, leite materno, mas também pode ocorrer por transfusões sanguíneas, transplante de órgãos ou via transplacentária¹¹. A infecção por CMV pode se manifestar de maneira sistemática ou em órgãos específicos, como pulmões, fígado, olhos e cérebro^{11,12}.

A prevalência de infecção por CMV varia entre países e regiões, e está relacionada à fatores socioeconômicos, condições de saneamento básico, escolaridade e habitação. Em países da Europa e nos Estados Unidos, estima-se que a prevalência de anticorpos contra o vírus varie entre 40 e 60% ao passo que, em países subdesenvolvidos, os índices de soroprevalência variam de 80 a 100%¹² da população. Todavia, a infecção por CMV é assintomática na maior parte dos casos e não requer tratamento medicamentoso específico. A manifestação da doença clínica é rara e depende de fatores como idade e estado imunológico¹³.

Apesar de normalmente assintomática, sintomas brandos podem ocorrer durante a fase de infecção primária, como febre, dor de garganta, fadiga e dor muscular. Após essa fase, o vírus fica inativo no corpo sem causar nenhum tipo de sintomas, fase conhecida como infecção latente, podendo durar por décadas. Neste momento, o enfraquecimento do sistema imunológico pode causar a ativação do vírus no organismo e o reaparecimento de sintomas^{14,15}. A infecção recorrente pode ocorrer diversas vezes ao longo da vida, podendo causar sintomas leves ou graves, a depender do sistema imunológico do indivíduo. Neste sentido, indivíduos imunossuprimidos podem apresentar doença clínica e sintomas mais graves tanto durante a infecção primária quanto em infecções recorrentes por estarem mais suscetíveis à reativação do vírus^{14,15}.

Além disso, o comprometimento causado pelo HIV no sistema imunológico intensifica os sintomas provocados pela infecção por CMV levando a quadros de esofagites e colite, pneumonite, hepatite e retinite¹⁵. A retinite é a manifestação mais comum da infecção por CMV em PVHA, e os sintomas vão de visão embaçada, flashes de luz e escotoma e podem evoluir à cegueira irreversível pela destruição da retina. Estima-se que cerca de 1,7% dos pacientes

com estágios avançados da Aids desenvolvam a retinite em decorrência do CMV¹⁶. Nestes casos, recomenda-se que o tratamento da retinite seja realizado com antirretrovirais específicos para CMV e administrados de forma oral ou intravenosa (IV)¹⁷.

4.3 Tratamento e profilaxia de CMV em PVHA

O diagnóstico e o tratamento de doença citomegálica para PVHA adultos estão descritos no PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos Módulo 2¹⁸.

A doença citomegálica acomete sobretudo pessoas com LT-CD4 inferior a 50 céls/mm³, que frequentemente não estão em uso de TARV ou estão em falha virológica. Dado o caráter oportunista e a latência do CMV, para a prevenção da doença citomegálica é recomendado o diagnóstico precoce da infecção pelo HIV e a adesão à TARV¹⁸. O PCDT não recomenda tratar a viremia na ausência de evidência de lesão orgânica¹⁸.

Os tratamentos devem ser orientados pelo sítio de acometimento da infecção pelo CMV, além da disponibilidade e da pontuação local. O medicamento foscarnet é uma alternativa terapêutica para o tratamento de infecções por CMV no aparelho digestivo ou no sistema nervoso, entretanto não possui registro ativo no país¹⁸.

A etapa de manutenção também é conhecida como profilaxia secundária, e tem a finalidade de reduzir o risco de reincidência da doença do CMV nos pacientes que já receberam tratamento anteriormente (terapia de indução).

NOTA: Para fins de compreensão, a profilaxia secundária será definida neste Relatório como etapa de manutenção. Esta etapa é recomendada apenas para casos de retinite, sendo que a interrupção é definida quando o paciente atinge contagem de linfócitos CD4+ acima de 100 céls/mm³ e carga viral de HIV indetectável por período superior a três meses¹⁵.

O Quadro 2 apresenta as opções terapêuticas preferenciais apontadas pela literatura para infecções por CMV, de acordo com o sítio de acometimento, que, apesar de estarem descritas no PCDT vigente para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos-Módulo 2, deverão ser consideradas conforme disponibilidade e pontuação local¹⁸.

Quadro 2 - Opções terapêuticas para infecções por CMV

Sítio de acometimento	Medicamento	Dose/Tempo de tratamento	Observações
Lesões da retina	Ganciclovir ¹	5 mg/kg a cada doze horas, IV, durante 14 a 21 dias	Seguir com profilaxia secundária

Aparelho digestivo	Ganciclovir ¹	5 mg/kg a cada doze horas, IV, durante 3 a 6 semanas, até resolução dos sintomas	
	Valganciclovir	900 mg a cada 12 horas, VO, durante 3 a 6 semanas, até resolução dos sintomas	Doença moderada e sem intolerância a medicamentos por via oral
Sistema nervoso central ou periférico	Ganciclovir ¹	5 mg/kg a cada doze horas, IV, até resolução dos sintomas	Quando disponível, avaliar PCR DNA-CMV no líquor e manter tratamento até clareamento do líquor (PCR negativo) ²
Profilaxia secundária (retinite)			
Esquema com:	Valganciclovir	900 mg, 1 vez ao dia, VO	Manter até contagem de CD4 acima de 100 células/mm ³ e CV-HIV indetectável por período superior a 3 meses
	Ganciclovir ¹	5 mg/kg, 1 vez ao dia, 5 vezes na semana, IV	

Legenda: CV-HIV: carga viral de HIV; IV: intravenoso; VO: via oral

¹: Atentar para os eventos adversos hematológicos do ganciclovir (neutropenia)

²: Considerando a elevada morbimortalidade desse agravo, orienta-se acompanhamento com especialista.

Fonte: PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos Módulo 2: Coinfecções e Infecções Oportunistas¹⁸

4.4 Justificativa da demanda e considerações da área técnica do Ministério da Saúde

O CMV é um vírus beta-herpes ubíquo que infecta a maioria dos seres humanos. A infecção por CMV frequentemente é assintomática ou se manifesta como uma síndrome do tipo mononucleose infecciosa (febre, linfadenopatia e linfocitose atípica) nos indivíduos imunocompetentes: a infecção geralmente é autolimitada e o tratamento geralmente não é indicado¹⁹.

Após a infecção primária, o CMV estabelece um estado de latência em várias células hospedeiras, com reativações subclínicas periódicas que são controladas pelo sistema imunológico. No caso de PVHA, a reativação (ou infecção primária) ocorre em pacientes com função imune gravemente comprometida (pacientes transplantados ou com síndrome de imunodeficiência adquirida [AIDS] e com uma contagem de LT-CD4 <50 células/microlitro), pode ocasionar em manifestações clínicas caracterizadas por febre, supressão da medula óssea e doença com invasão tecidual^{20,21}. Em indivíduos imunocomprometidos (pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida [AIDS] e receptores de transplante), a doença se manifesta com febre, supressão da medula óssea e doença com invasão tecidual, como pneumonite, hepatite, colite, nefrite e retinite¹⁹.

Em pacientes com função imunológica comprometida, o tratamento de primeira escolha é ganciclovir intravenoso e em algumas situações o valganciclovir oral. O foscarnet intravenoso e o cidofovir são agentes menos preferidos e apresentam toxicidade importante¹⁹.

O CMV apresenta-se como uma infecção oportunista em 75%-85% dos casos. Enquanto a maioria das infecções em indivíduos imunocompetentes é benigna e autolimitada, em pacientes imunocomprometidos, é uma doença clinicamente significativa com alta morbidade e mortalidade. A doença por CMV é considerada a única complicaçāo mais prevalente após o transplante de órgāos sólidos e pode afetar quase todos os órgāos, sendo o trato gastrointestinal o órgão mais frequentemente envolvido.

Na retina, o quadro clínico consiste em retinite necrosante viral e é uma manifestaçāo invasiva de órgão que ameaça a visão²².

A doença de órgāos terminais causada pelo CMV ocorre em pacientes com HIV e imunossupressão avançada, normalmente aqueles com contagem de células linfocitárias T CD4+ (CD4) <50 células/mm3 que não estão recebendo, aderindo ou respondendo à terapia antiretroviral (TARV). Entre aqueles tratados com os antiretrovirais que alcançaram o controle virológico, um novo diagnóstico de doença de órgāos terminais do CMV é extremamente raro²³.

Antes da terapia antirretroviral altamente ativa estar disponível, a retinite por CMV ocorria em 20% a 40% dos pacientes com HIV, sendo a infecção oportunista ocular mais frequente nesta população e respondendo por 90% da cegueira relacionada ao HIV²².

A retinite por CMV permanece como uma causa importante de morbidade ocular e um dos principais agentes causadores de cegueira em pacientes com aids. Os sintomas dependem da localização e grau de comprometimento retiniano. As manifestaçāes clínicas mais comuns incluem escotomas, redução da acuidade visual e, menos frequentemente, perda visual súbita. O diagnóstico é clínico e baseia-se no aspecto da lesão retiniana, bem como em dados clínicos e laboratoriais de imunodepressão avançada. Recomenda-se fundoscopia sob dilatação pupilar para a detecção de lesões periféricas²⁴.

Nos EUA, a infecção congênita por CMV resulta em 30.000 a 40.000 crianças infectadas por ano^{23,25}. Estima-se que a prevalência ao nascer esteja entre 0,5% e 1,0%. É a causa infecciosa congênita mais comum de perda auditiva neurosensorial e deficiência intelectual^{26,27}.

No Brasil, a prevalência estimada da infecção congênita pelo CMV varia entre 1% e 8%^{28,29}. Estudos sugerem que crianças expostas ao HIV apresentam maior risco de citomegalovirose congênita^{30,31}.

De acordo com o guia internacional “European AIDS Clinical Society – EACS”²⁴, o valganciclovir está indicado na profilaxia e tratamento de infecções por CMV em pacientes adultos e crianças imunossuprimidos pelo HIV/aids conforme destacado abaixo:

“Adultos e crianças vivendo com HIV e diagnóstico de citomegalovírus:

a) Citomegalovirose com acometimento do trato gastrointestinal (esofagite e/ou colite)

Tratamento de indução: Valganciclovir 900 mg (dois comprimidos de 450 mg), duas vezes ao dia, via oral, às refeições, no caso de doença moderada e via oral tolerada;

b) Retinite, lesões pequenas e periféricas da retina

Tratamento de indução: Para pacientes com retinite ativa por CMV, a dose recomendada é de valganciclovir 900 mg (dois comprimidos de 450 mg), duas vezes ao dia, via oral às refeições durante 21 dias. O tratamento de indução prolongado pode aumentar o risco de toxicidade na medula óssea.

c) Profilaxia secundária/tratamento de manutenção – Retinite CMV

Após o tratamento de indução, ou em pacientes com retinite inativa por CMV, a dose recomendada para tratamento de manutenção é valganciclovir 900 mg (dois comprimidos de 450 mg), uma vez ao dia, às refeições até contagem de linfócitos T- CD4 superior a 100 células por microlitro e carga viral do HIV (CV-HIV) indetectável por três meses. Os pacientes com piora da retinite podem repetir o tratamento de indução²⁴.

O valganciclovir apresenta ganhos em saúde e benefícios à população, uma vez que seria opção terapêutica de uso oral proporcionando maior comodidade posológica a ser disponibilizado no SUS para o tratamento de infecção pelo CMV em PVHA. Seria o medicamento a ser utilizado como alternativa terapêutica para tratamento dessa condição clínica, sendo que atualmente não há disponibilidade de outros medicamentos incorporados ao SUS para tratamento dessa infecção nas PVHA. Tem como vantagem, não necessitar uso endovenoso, internação hospitalar e os custos advindo de seu uso endovenoso.

O medicamento em questão não está disponível no SUS por meio da Relação Nacional de Medicamento Essenciais (RENAME) 2022, apesar de constar no PCDT vigente para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos-Módulo 2, com orientação de ser considerado conforme disponibilidade e pactuação local³². Atualmente, da classe terapêutica dos antivirais, está disponível no SUS apenas o aciclovir conforme consta na RENAME 2022, contudo esse medicamento não possui indicação aprovada pela Anvisa para tratamento de infecções pelo CMV em pacientes imunossuprimidos pelo HIV.

Assim sendo, considerando que o ganciclovir e o valganciclovir estão entre as opções terapêuticas para tratamento das infecções pelo CMV preferenciais apontadas pela literatura, a depender do sítio de acometimento da infecção pelo CMV, a presente solicitação tem como objetivo disponibilizar ao elenco do SUS o ganciclovir e o valganciclovir para tratamento de infecções pelo CMV como retinite com lesões periféricas, infecções no trato gastrointestinal com doença moderada e em PVHA com tolerância ao medicamento oral, além da profilaxia secundária em consonância com protocolos internacionais.

O valganciclovir, se incorporado ao SUS, seria utilizado como alternativa terapêutica de uso oral, de maior comodidade posológica, para tratamento das infecções pelo CMV, sem necessidade de internação e administração em ambiente hospitalar como ocorre com o medicamento ganciclovir injetável.

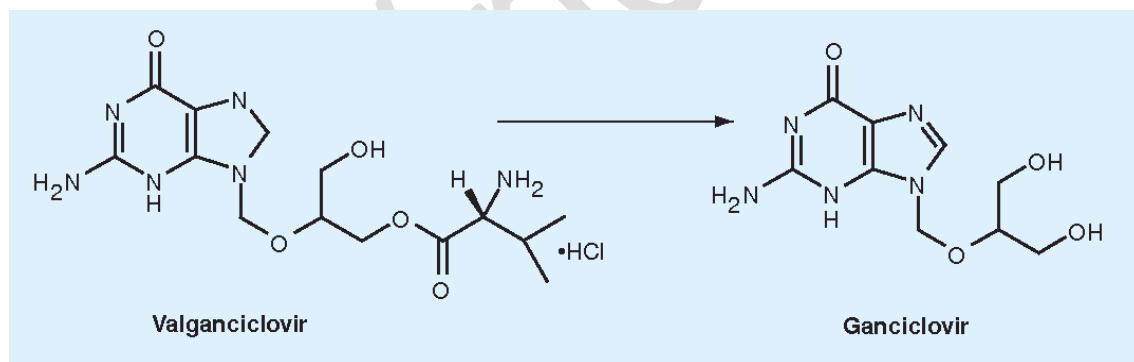
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 O valganciclovir e o ganciclovir

O valganciclovir é um pró-fármaco administrado por via oral e metabolizado pelas enzimas esterases intestinais e hepáticas, sendo rapidamente transformado no fármaco ativo ganciclovir, conforme representado na

Figura 1³³. O pró-fármaco foi desenvolvido devido à baixa biodisponibilidade oral do ganciclovir. O valganciclovir apresenta 60% de biodisponibilidade oral do fármaco ganciclovir³⁴.

Figura 1 - Transformação do pró-fármaco valganciclovir em ganciclovir



Fonte: Humar, 2005.

Após a biotransformação, o metabólito ganciclovir apresenta atividade inibidora da replicação de algumas espécies de vírus. O efeito antiviral pode ser observado nas espécies de CMV humano, herpes vírus simples 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2), herpes vírus humano 6, 7 e 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), vírus de Epstein-Barr (EBV), vírus da varicela-zóster (VZV) e o vírus da hepatite B³⁵.

As bulas disponíveis de valganciclovir 450 mg com registro ativo no país informam que a substituição entre ganciclovir e valganciclovir não deve ser realizada considerando base equitativa, ou seja, um para um quando considerada a forma farmacêutica cápsula/ comprimido. Os medicamentos apresentam variação farmacocinética, e a biodisponibilidade da molécula de ganciclovir no organismo é dez vezes maior com valganciclovir em comprimidos revestidos em relação ao ganciclovir sob a forma farmacêutica de cápsulas³⁶.

O valganciclovir está indicado em bula para o tratamento de retinite por CMV em PVHA e para profilaxia da doença por CMV em pacientes receptores de transplantes e, ao contrário do ganciclovir, não apresenta indicação em bula para prevenção do CMV em PVHIV^{35,37}.

O estudo pivotal que subsidiou o registro do valganciclovir pelo FDA foi o Martin et al, (2002)³⁸ que o comparou ao ganciclovir IV. Os autores conduziram um ECR, aberto com objetivo de comparar a eficácia e segurança no tratamento da retinite causada por CMV em pacientes recém diagnosticados. Foram incluídos 160 pacientes, onde 90,5% eram do sexo masculino e a idade média dos participantes foi de 37,8 anos. Os pacientes foram randomizados de 1:1 para receber 5 mg de ganciclovir IV 2x ao dia por uma semana (terapia de indução), seguido de 5 mg/Kg/dia por uma semana (terapia de manutenção) ou 900 mg de valganciclovir oral 2x ao dia por três semanas (terapia de indução), seguido de 900 mg/dia por uma semana (terapia de manutenção). A duração mediana de acompanhamento foi de 419 dias para o grupo ganciclovir IV e 376 dias para o valganciclovir oral. O estudo reportou como desfechos, a comparação da progressão da retinite, redução da carga viral de CMV e eventos adversos. Todos os resultados apresentados não mostraram diferença percentual estatisticamente relevante entre o ganciclovir e valganciclovir em relação a eficácia e segurança, sugerindo equivalência terapêutica entre eles.

Ganciclovir

O ganciclovir é um análogo de nucleosídeo sintético, utilizado como agente antiviral. Seu mecanismo de ação consiste na inibição seletiva da síntese do DNA viral impedindo sua replicação e invasão em células saudáveis³⁹. O Ganciclovir sódico solução para infusão 1 mg/mL, em bolsas plásticas de 250 mL é o medicamento utilizado como primeira escolha no tratamento de infecção por CMV em pacientes imunossuprimidos pelo HIV³⁹. Ele possui administração endovenosa e deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade^{40,41}.

O medicamento é potencialmente teratogênico e carcinogênico em humanos, por essa razão é necessário adotar medidas de precauções para a sua manipulação. O uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) deve ser feito para evitar contato direto entre a solução de ganciclovir e a pele e mucosas do manipulador³⁷.

O medicamento possui três registros ativos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e é classificado como antivirótico⁴². Sua bula prevê que seu uso é indicado tanto para a prevenção quanto para o tratamento

de infecções por CMV em pacientes imunodeprimidos, e para a prevenção da doença por CMV em pacientes imunodeprimidos e para prevenção da doença por CMV em receptores de transplante ³⁷. Outras informações sobre o ganciclovir estão listadas no (Quadro 3).

Valganciclovir

Como um L-valil éster do ganciclovir, o valganciclovir converte-se no fármaco ativo para desenvolver as ações antivirais. O valganciclovir é comercializado em embalagens com 60 comprimidos de 450 mg que também requerem conservação a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C)³⁵.

O valganciclovir também é potencialmente teratogênico e carcinogênico em humanos, por isso é necessário adotar precaução ao manipular comprimidos quebrados³⁵.

As indicações de uso aprovadas em bula para o valganciclovir são: tratamento de retinite por citomegalovírus (CMV) em pacientes adultos com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e profilaxia da doença por CMV em pacientes adultos e pediátricos receptores de transplante de órgãos sólidos de risco alto (D+/R-) a risco moderado (D+/R+ ou D-/R+)³⁵.

Os esquemas posológicos são orientados conforme a indicação de tratamento. Para retinite por CMV, em PVHA, o tratamento é dividido em fase de indução e manutenção. O esquema posológico recomendado para tratamento de indução é de 900 mg duas vezes ao dia, durante 21 dias. No tratamento de manutenção recomenda-se 900 mg uma vez ao dia, sendo que a duração deve ser definida individualmente³⁵.

Quadro 3 - Descrição técnica do ganciclovir e valganciclovir.

Princípio ativo	Ganciclovir sódico	Cloridrato de valganciclovir
Nome comercial	Cymevir®; Ganciclostrat ® e Ganciclovir sódico	Valcyte®, Mafusa® e Cloridrato de valganciclovir
Apresentação	Cymevir®: solução para infusão 1mg/mL. Embalagem contendo 10 bolsas plásticas com 100 mL, 250 mL ou 500 mL. Ganciclostrat®: pó liofilizado para solução injetável 500 mg: embalagem contendo frasco-ampola + ampola de diluente.	Comprimidos revestidos com 450 mg de cloridrato de valganciclovir

	Ganciclovir sódico: pó liofilizado para solução injetável 500 mg. Embalagem com 50 frascos-ampola ou embalagem com 50 frascos-ampola + 50 ampolas de solução diluente (10 mL).	
Detentor do registro	Cymevir®: Haleistar Indústria Farmacêutica SA; Ganciclotrat®: União Química Farmacêutica Nacional L SA; Ganciclovir sódico: Eurofarma Laboratórios S.A.	Valcyte®: Biopas Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda e Mafusa® e cloridrato de valganciclovir: Dr Reddys Farmacêutica Do Brasil Ltda
Patente	Não foram identificados documentos patentários relacionados à formulação e produto deste medicamento.	PI0720118-4 ^a
Fabricante	Halex Istar Indústria Farmacêutica SA União Química Farmacêutica Nacional L SA Eurofarma Laboratórios S.A.	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. e Dr. Reddy's Laboratories Limited
Indicação aprovada na Anvisa	Uso adulto – indicado na prevenção e no tratamento de infecções por citomegalovírus (CMV) em pacientes imunodeprimidos e para a prevenção da doença por CMV em pacientes receptores de transplante.	Tratamento de retinite por citomegalovírus (CMV) em pacientes adultos com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). Profilaxia da doença por CMV em pacientes adultos e pediátricos receptores de transplante de órgãos sólidos de risco alto a risco moderado.
Indicação proposta	Tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes pediátricos e adultos imunossuprimidos pelo HIV.	Tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes adultos e pediátricos imunossuprimidos pelo HIV.
Posologia e forma de administração	O ganciclovir sódico liofilizado deve ser reconstituído injetando 10 mL de água estéril para injeção dentro do frasco. O frasco deve ser agitado para dissolver o medicamento. Depois, com base no peso do paciente, calcula-se a dose apropriada e o volume que deve ser retirado do frasco (concentração 50 mg/mL) e adiciona-se a um líquido de infusão. Quando pronto o medicamento deve ser administrado por infusão IV durante 1 hora. <u>Dose padrão para tratamento da retinite por CMV</u> Terapia de indução: 5 mg/kg, administradas a cada 12 horas, por 14 – 21 dias, em pacientes com função renal normal. Tratamento de manutenção: 5 mg/kg, administradas uma vez ao dia, por sete dias/semana, ou 6 mg/kg uma vez ao dia, por cinco dias/semana. <u>Dose padrão para prevenção em receptores de transplante</u> Tratamento de indução: 5 mg/kg, a cada 12 horas, por 7 – 14 dias, em pacientes com função renal normal.	Indução: 900 mg - 2 x/dia - duração de 21 dias Manutenção: 900 mg - 1x/dia - duração individual.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Tratamento de manutenção: 5 mg/kg, administradas uma vez ao dia, sete dias/semana, ou 6 mg/kg uma vez ao dia, por cinco dias/semana.	
--	--

Legenda: a. vigência prevista até 03/12/2027*.

Fonte: Bula ganciclovir³⁷ e Bula valganciclovir³⁵

Contraindicações:

O tratamento com ganciclovir é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida ao ganciclovir ou outros componentes da sua fórmula³⁵. O valganciclovir é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida ao valganciclovir, ganciclovir e a outros componentes de sua fórmula³⁷.

Cuidados e Precauções:

A substituição de ganciclovir oral para valganciclovir oral não pode ser realizada com base equitativa (um para um). Pacientes em troca de medicamentos (como entre ganciclovir intravenoso e cápsulas de valganciclovir) devem ser advertidos quanto ao risco de superdose. Pode haver reação de sensibilidade cruzada entre o medicamento e ganciclovir, aciclovir e penciclovir³⁵.

Devido ao potencial teratogênico e carcinogênico em humanos, os pacientes que utilizam os medicamentos devem ser orientados sobre os possíveis riscos ao feto e instruídos a adotar métodos contraceptivos. Os medicamentos são classificados em categoria de risco na gravidez como C, não devendo ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista^{35,36}.

Os medicamentos apresentam potenciais interações medicamentosas, exigindo precaução no uso concomitante com: imipenem-cilastatina, antirretrovirais (como zidovudina e didanosina), imunossupressores (como ciclosporina e tacrolimo), agentes antineoplásicos (como doxorrubicina e vimblastina), anti-infecciosos (como dapsona e anfotericina B) e outros como probenecida e interferons peguilhados/ribavarina³⁵.

Eventos adversos:

Considerando que o valganciclovir é um pró-fármaco, são esperados eventos adversos semelhantes aos manifestados em uso de ganciclovir. Os eventos adversos mais frequentes e sérios são reações hematológicas, como neutropenia, anemia e trombocitopenia. Infecções por cônida e do trato respiratório superior foram consideradas muito comuns em PVHA, além de hipersensibilidade, redução de apetite, depressão, cefaleia, diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, dermatite, pirexia e fadiga. As disfunções renais e hepáticas são mais frequentes em pacientes submetidos a transplante de órgãos³⁵.

5.2 Preço e custo do tratamento

O ganciclovir está disponível na apresentação de frasco-ampola com 500 mg de pó liofizado para infusão intravenosa e de solução para infusão intravenosa na concentração de 1 mg/mL em volumes de 50 mL a 500 mL⁴³. Devido aos riscos teratogênicos e carcinogênicos do ganciclovir, optou-se por não considerar para efeitos de custos o frasco-ampola e sim a solução para infusão intravenosa na concentração de 250 mL (

Quadro 4).

O

Quadro 4 descreve os preços tabelados pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) considerando o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), sob alíquotas de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 0% e 18%.

Quadro 4 - Quadro de preços CMED para o ganciclovir e valganciclovir

Nome	Apresentação	Fabricante	PMVG ICMS 0% (R\$)	PMVG ICMS 18% (R\$)
Ganciclovir				
CYMEVIR (Ganciclovir sódico)	Solução para infusão IV 1mg/mL – 250 mL	Halexistar Indústria Farmacêutica S/A	89,12	108,68
	Solução para infusão IV 1mg/mL – 250 mL, embalagem com 10 bolsas.		873,97	1.065,81
Valganciclovir				
Mafusa® (cloridrato de valganciclovir)	60 Comprimidos revestidos de 450 mg	Dr. Reddys do Brasil	8.786,53	10.715,27
Valcyte® (cloridrato de valganciclovir)	60 Comprimidos revestidos de 450 mg	Biopas Brasil Produtos Farmacêuticos LTDA	9.070,34	11.061,39
Cloridrato de valganciclovir)	60 Comprimidos revestidos de 450 mg	Dr. Reddys do Brasil	5.895,70	7.189,88

Fonte: CMED, 2024.

Foi realizada uma busca na base de dados Banco de preços em saúde (BPS) a fim de avaliar o custo e a quantidade adquirida do medicamento ganciclovir no período de 22/08/2022 a 22/02/2024 no Brasil (Quadro 5).

Quadro 5 - Menores preços alcançados nas últimas compras realizadas pelo governo

Medicamento	Apresentação	Menor preço dentre as últimas compras do governo ¹
Ganciclovir		
Ganciclovir sódico 1 mg/ml	Solução para infusão IV – 250 mL	R\$72,00
Valganciclovir		
Cloridrato de valganciclovir 450 mg	Comprimido revestido	R\$100,89

¹ Compras realizadas entre agosto de 2022 e fevereiro de 2024, conforme Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) em fevereiro de 2024.

Fonte: Elaboração própria.

O custo do tratamento de retinite e esofagite/colite por CMV em PVHA com ganciclovir foi estimado e apresentado no Quadro 6. As posologias e duração do tratamento de indução foram definidas de acordo com o estabelecido no EACS Guidelines 11.0²⁴. A duração do tratamento de manutenção baseou-se na média de dias reportada por Faria e Arantes et al., 2010 (média de sete meses, aproximadamente 210 dias)⁴⁴. O peso considerado pelo cálculo foi 70 kg.

O custo total por paciente em tratamento da retinite por CMV foi estimado em R\$ 27.648,00, incluindo as fases de indução e manutenção. O custo total para o tratamento de esofagite/colite causada por CMV foi R\$ 33.696,00. Para estimativa destes custos, foi considerado apenas o custo do medicamento e o tempo médio proposto em literatura.

Quadro 6 - Custo estimado do tratamento de retinite e esofagite/colite com ganciclovir

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Indicação	Medicamentos	Posologia	Tempo de tratamento	Preço unitário ¹	Custo
Indução - Retinite	Solução para infusão IV 1 mg/mL – 250 mL	5 mg/kg 2x/dia	21 dias	R\$72,00	R\$6.048,00
Indução – Esofagite/Colite	Solução para infusão IV 1 mg/mL – 250 mL	5 mg/kg 2x/dia	42 dias	R\$72,00	R\$12.096,00
Manutenção	Solução para infusão IV 1 mg/mL – 250 mL	5 mg/kg IV (5 dias/semana)	210	R\$72,00	R\$21.600,00
Custo final do ciclo de tratamento de retinite causada por CMV					R\$27.648,00
Custo final do ciclo de tratamento de esofagite/colite causada por CMV					R\$33.696,00

Compras realizadas entre agosto de 2022 e fevereiro de 2024, conforme Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) em fevereiro de 2024.

Fonte: Elaboração própria.

O Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) das apresentações de valganciclovir 450 mg comercializadas no Brasil, considerando ICMS de 0% e 18%, estipulados pela CMED em fevereiro de 2023 estão descritos no

Quadro 4.

Foram consultados os valores pagos pelo governo nas últimas compras de valganciclovir 450 mg, através do Banco de Preços em Saúde (BPS), sem restrições de marca e fornecedor do medicamento. O menor preço praticado nos últimos 18 meses (consulta realizada em 21 de fevereiro de 2024) foi de R\$ 100,89.

O custo do tratamento de retinite por CMV em adultos portadores do HIV com valganciclovir foi estimado e está apresentado no Quadro 7⁴⁵ **Fonte de referência não encontrada.** A duração da fase de manutenção deve ser definida individualmente, conforme resposta terapêutica. Por isso, para fins de cálculo, utilizou-se um estudo retrospectivo conduzido em Mianmar⁴⁵ que relata o tempo mediano de 133 dias para o tratamento sistêmico com valganciclovir oral, incluindo a fase de indução, e que teve duração de três semanas. Para este cálculo, utilizou-se como base o menor preço praticado nas últimas compras do governo. O custo total por paciente do tratamento da retinite por CMV foi estimado em R\$ 31.074,12, incluindo as fases de indução e manutenção (Quadro 7).

Quadro 7- Custo do tratamento para retinite por CMV em adultos com valganciclovir

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Indicação	Medicamento	Posologia	Tempo de tratamento	Preço unitário ¹	Custo
Indução	Valganciclovir 450 mg	900 mg - 2 x/dia	21 dias	R\$ 100,89	R\$ 8.474,76
Manutenção	Valganciclovir 450 mg	900 mg - 1x/dia	Individual ~ 112 dias	R\$ 100,89	R\$ 22.599,36
Custo final do ciclo de tratamento					R\$ 31.074,12

¹ Compras realizadas entre agosto de 2022 e fevereiro de 2024, conforme Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) em fevereiro de 2024.

Fonte: Elaboração própria.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo do Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências clínicas disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança do ganciclovir e valganciclovir para o tratamento e profilaxia de infecções por CMV em pacientes adultos e pediátricos imunossuprimidos pelo HIV. Este PTC visa avaliar duas tecnologias distintas, ganciclovir e valganciclovir. Inicialmente, os medicamentos foram avaliados separadamente, conforme a disponibilidade de evidências científicas. Para fins de uma terceira análise, foi realizada uma comparação entre os tratamentos com ganciclovir e valganciclovir para o tratamento e profilaxia de doença em órgão-alvo (DOA) causada por CMV em PVHA.

Com objetivo de compreender a demanda apresentada, foram consideradas três perguntas de pesquisa.

Quadro 8 - Perguntas de pesquisa elaboradas

Ganciclovir	<i>O medicamento ganciclovir é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV?</i>
Valganciclovir	<i>O medicamento valganciclovir é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento e profilaxia de infecções pelo CMV em pacientes adultos e pediátricos imunossuprimidos pelo HIV?</i>
Valganciclovir vs Ganciclovir	<i>O valganciclovir oral e o ganciclovir intravenoso são igualmente eficazes, efetivos e seguros no tratamento e na profilaxia de infecções pelo CMV em pacientes adultos e pediátricos imunossuprimidos pelo HIV?</i>

Fonte: Elaboração própria.

As perguntas de pesquisa completas, assim como as estratégias de busca e seleção de estudos, estão dispostas no tópico “Introdução à pergunta de pesquisa”.

Após a busca na literatura com base nas perguntas de pesquisa elaboradas, foram selecionados, ao final, quatro estudos que avaliaram o uso de ganciclovir intravenoso no tratamento de retinite e colite causada por CMV em PVHA; dois estudos que investigaram o uso de valganciclovir oral na profilaxia primária de DOA por CMV; e um estudo que avaliou o uso de valganciclovir e ganciclovir intravenoso no tratamento de retinite por CMV em PVHA. Assim, a síntese

descrita abaixo refere-se ao tratamento de DOA e à profilaxia primária, quando aplicável, de acordo com as diferentes tecnologias.

Todos os desfechos avaliados a seguir podem ser considerados clinicamente relevantes para o paciente, por se tratar de desfechos finais.

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia no tratamento da doença órgão-alvo por CMV

Redução na mortalidade/ aumento na sobrevida

Apenas um estudo considerou a análise do desfecho redução na mortalidade. No estudo de Kotler et al. (1986)⁴⁶, por meio de uma análise de sobrevida, identificou-se que o tratamento com ganciclovir intravenoso demonstrou efeitos benéficos de ganho de sobrevida em relação ao grupo não tratado ($p=0,001$). O tempo médio em dias de sobrevida do grupo não tratado com ganciclovir foi de 53 dias, enquanto no grupo tratado com ganciclovir foi de 162 ($p<0,005$). Especificamente para os pacientes com colite, a sobrevida observada foi de 167 dias ($p<0,02$).

Redução da progressão da doença

Três estudos avaliaram a redução da progressão da doença. O estudo de Holland et al. (1989)⁴⁷ avaliou a progressão de retinite causada por CMV. Foram identificados sinais de progressão em oito (33%) dos 24 indivíduos tratados e em 16 (94%) dos 17 indivíduos não tratados ($p<0,001$) na análise de avaliadores sem cegamento. Uma análise de contraprova foi realizada por avaliadores cegados; nesta análise, a progressão no grupo tratado ocorreu em dez (43%) dos 23 avaliados, comparado a 16 (94%) dos 17 não tratados ($p=0,001$). Após três anos do estudo, foi realizada uma nova análise por Holland et al (1992)⁴⁸, considerando a mesma amostra. Neste período, não houve diferença entre o grupo tratado e não tratado. Dieterich et al. (1993)⁴⁹ avaliou a redução da progressão da colite por CMV, dos 32 pacientes tratados com ganciclovir, 20 (62,5%) foram considerados como tendo sucesso no tratamento versus 11 (36,7%) dos 30 pacientes do grupo placebos ($p=0,042$).

Tempo de progressão

O estudo de Holland et al. (1989)⁴⁷ calculou a mediana de dias entre a linha de base e a progressão da retinite no grupo tratado e não tratado. Para o grupo em uso de ganciclovir, observou-se o período de 22 dias, enquanto para o grupo placebo a progressão ocorreu em 25 dias.

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia no tratamento da doença órgão-alvo por CMV

Eventos adversos graves

Os eventos adversos graves foram avaliados por dois estudos. Durante o estudo conduzido por Kotler et al. (1986)⁴⁶, o uso de ganciclovir intravenoso foi suspenso temporariamente para os casos graves. Do total de participantes, dois desenvolveram neutropenia. As mortes relatadas não foram associadas ao uso de ganciclovir. Dieterich et al. (1993)⁴⁹ descreveu a ocorrência de 15% a 20% de neutropenia entre os tratados.

6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia na profilaxia primária da infecção por CMV

Redução na mortalidade/ aumento na sobrevida

No ECR conduzido por Wohl et al. (2009)⁵⁰, foram relatadas as taxas de mortalidade dos grupos tratados e não tratados. No grupo valganciclovir, foram identificados sete óbitos (29,2%), enquanto no grupo placebo, foram identificados oito óbitos (34,8%).

Ocorrência de doença de órgãos-alvo por CMV

Um estudo avaliou a ocorrência de DOA por CMV em PVHA. Wohl et al. (2009)⁵⁰ identificaram dez ocorrências de DOA nos grupos avaliados. Quatro pacientes no grupo valganciclovir e seis pacientes no grupo placebo.

Redução da carga viral de CMV

A avaliação do material genético de CMV foi avaliada por Hunt et al. (2011)⁵¹. Na linha de base, cerca de 44% dos pacientes em uso de placebo apresentaram material genético para CMV e 36% dos pacientes em uso valganciclovir. Ao final do estudo, nenhum paciente em uso de valganciclovir apresentou positividade para CMV.

6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia na profilaxia primária da infecção por CMV

Eventos adversos graves

Um estudo reportou eventos adversos graves na profilaxia com valganciclovir. Hunt et al. (2011)⁵¹ reportou a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva (EA grau III) em um paciente. Não foram apresentadas informações adicionais sobre o caso.

6.5 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade da evidência foi avaliada por desfecho e graduada em alta, moderada, baixa e muito baixa considerando os critérios do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group*⁵². As evidências foram avaliadas separadamente, por medicamento. Em geral, para as evidências científicas do

medicamento ganciclovir, nenhum desfecho avaliado apresentou nível de certeza alto, sendo que o maior nível observado foi o moderado e se referia aos desfechos redução da progressão da doença e eventos adversos. Os demais desfechos avaliados, apresentaram nível baixo de certeza devido a alguns riscos de vieses presentes em sua metodologia. As evidências relacionadas ao medicamento valganciclovir apresentaram certeza na evidência muito baixa, com graves limitações relacionadas ao risco de viés e imprecisão para os desfechos críticos de redução da mortalidade e ocorrência de DOA por CMV. Para os desfechos redução da carga viral de CMV e eventos adversos graves, apresentaram certeza da evidência baixa.

6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

As evidências incluídas para o ganciclovir abordaram o uso do medicamento no tratamento de retinite e colite por CMV em PVHA. Em geral, os estudos demonstraram a capacidade do medicamento em reduzir a progressão das lesões e aumentar a sobrevida em PVHA com retinite ou colite por CMV. As evidências disponíveis sobre o uso do valganciclovir abordaram sua utilização como profilaxia primária em PVHIV e com sorologia positiva para CMV. Em geral, não foram identificadas diferenças na mortalidade do grupo tratado e placebo. Quanto ao desfecho de redução da carga viral de CMV, ao final do estudo nenhum paciente em uso de valganciclovir apresentou carga viral para CMV. Sobre os desfechos de segurança, as evidências indicam que ambos os medicamentos apresentam um bom perfil de segurança.

6.7 Evidência complementar

Durante a busca por evidências e a seleção de estudos, foi identificado um estudo observacional conduzido por Mattioni et al. (2015)⁵³ que avaliou a eficácia e segurança da terapia preemptiva anti-CMV em PVHIV com viremia por CMV. No estudo, foram acompanhados 71 pacientes. Destes, 16 estavam em uso de terapia preemptiva, foscarnet, ganciclovir, valganciclovir e cidofovir, enquanto 55 pacientes não fizeram uso. A ocorrência de DOA foi semelhante entre os grupos, quatro ocorrências no grupo tratado (25,0%) e não tratado (7,7%). Em relação do desfecho óbito, foram registrados quatro eventos no grupo tratado (25,0%) e sete eventos no grupo não tratado (12,7%). Apesar dos resultados encontrados, o estudo não foi incluído devido a impossibilidade de realizar análise por subgrupo de tratamento.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foram realizadas três avaliações econômicas com o intuito de responder as perguntas de pesquisa levantadas anteriormente. Desta forma, foram realizadas análises de custo-efetividade (ACE) para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de cada tecnologia avaliada e uma análise de custo-minimização (ACM) com objetivo de elucidar as diferenças de custo entre os tratamentos.

Para o ganciclovir intravenoso, foi realizada uma ACE considerando o tratamento de doenças pelo CMV em pacientes adultos imunossuprimidos pelo HIV, na perspectiva do SUS. Enquanto para o valganciclovir oral, foi realizada uma ACE considerando a profilaxia primária, seguida de tratamento de doenças pelo CMV em pacientes adultos.

Para a análise, foram elaborados dois modelos econômicos do tipo árvore de decisão no software Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (MS)⁵⁴.

Ganciclovir

Com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist* CHEERS Task Force Report – 2022⁵⁵ e os principais aspectos da análise estão sumarizados no

Quadro 99.

Quadro 9 - Características do modelo de análise de custo-efetividade (ganciclovir)

População-alvo	Pessoas imunossuprimidas pelo HIV e retinite ou colite causada por CMV
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Ganciclovir 1 mgI/mL intravenoso
Comparador	Sem ganciclovir
Horizonte temporal	Período de tratamento (indução + manutenção)
Medida de efetividade	Estagnação da lesão
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	Não se aplica
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística

Fonte: Elaboração própria.

Retinite por CMV

Considerando como horizonte temporal o período de tratamento para retinite por CMV (21 dia de indução + 150 dias de manutenção), a razão de custo-efetividade incremental do ganciclovir é R\$ 54.181,14 para cada lesão estagnada, ou seja, para cada lesão que não progride (Tabela 1).

Tabela 1 - Razão de custo efetividade incremental do ganciclovir para pessoas imunossuprimidas pelo HIV e retinite por CMV

Intervenção	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Sem ganciclovir	R\$ 166,53	-	0,06	-	-
Com ganciclovir	R\$ 27.798,91	R\$ 27.632,38	0,57	0,51	R\$ 54.181,14

Fonte: Elaboração própria.

Colite por CMV

Considerando como horizonte temporal o período de tratamento para colite por CMV (42 dias), a razão de custo-efetividade incremental do ganciclovir é R\$ 46.698,27 para cada lesão estagnada, ou seja, para cada lesão que não progride (Tabela 2).

Tabela 2 - Relação de custo efetividade incremental do ganciclovir para pessoas imunossuprimidas pelo HIV e colite por CMV

Intervenção	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Sem ganciclovir	R\$ 152,08	-	0,37	-	-
Com ganciclovir	R\$ 12.293,63	R\$ 12.141,55	0,63	0,26	R\$ 46.698,27

Fonte: Elaboração própria.

Valganciclovir

Os estudos identificados na síntese de evidências avaliaram a eficácia e segurança de valganciclovir 450 mg em comparação com o placebo em PVHA e sorologia positiva para CMV. As evidências disponíveis referem-se apenas à profilaxia e não foram encontrados estudos que avaliem o uso do medicamento para tratamento da doença de CMV ativa nesta população que considere o comparador placebo ou sem comparador. Neste contexto, a avaliação econômica foi

realizada para o uso de valganciclovir na profilaxia de doenças por CMV, em pacientes imunossuprimidos pelo HIV, sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro (SUS).

Quadro 10 - Características do modelo de análise de custo-efetividade (valganciclovir)

População-alvo	Indivíduos adultos, imunossuprimidos pelo HIV e com sorologia (IgG) positiva para CMV
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Valganciclovir oral
Comparador	Sem comparador
Horizonte temporal	Período de tratamento (profilaxia)
Medida de efetividade	Morte evitada
Estimativa de custos	Custos médicos diretos e indiretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	Não se aplica
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística

Fonte: Elaboração própria.

O valganciclovir 450 mg apresentou um custo incremental de R\$ 36.473,37 na ACE, em um horizonte temporal de um ano, quando comparado à ausência de profilaxia. O medicamento demonstrou um aumento de 0,69% na sobrevida em um ano, ou seja, no mesmo horizonte temporal o valganciclovir reduziu 0,69% das mortes em comparação com o placebo. A RCEI foi calculada em R\$ 5.290.724,26 por morte evitada em um ano. O alto valor é decorrente da baixa taxa de morte em decorrência da doença por CMV no contexto da profilaxia (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultado da análise de custo-efetividade

Intervenção	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Ausência de tratamento	R\$ 6.281,69	-	94,79 %	-	-
Valganciclovir	R\$ 42.755,06	R\$ 36.473,37	95,48%	0,69%	R\$ 5.290.724,26

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

Fonte: Elaboração própria.

Valganciclovir vs Ganciclovir

Com objetivo de realizar uma análise comparativa entre os custos relacionados com o tratamento de valganciclovir oral e ganciclovir intravenoso, foi realizada uma avaliação econômica do tipo custo-minimização (ACM). Para construção desse modelo foi realizada uma revisão da literatura com objetivo de verificar se a eficácia entre os

medicamentos é equivalente para o tratamento de retinite por CMV em pacientes imunossuprimidos pelo HIV. Assumindo que a eficácia de ambos os medicamentos é a mesma, foi realizada uma ACM.

Para a análise, foi elaborado um modelo econômico com microcusteio no *software* Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) e seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (MS).

Quadro 11. Características do modelo de análise (valganciclovir vs ganciclovir)

População-alvo	Pessoas imunossuprimidas pelo HIV e retinite causada por CMV
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Valganciclovir oral
Comparador	Ganciclovir intravenoso
Horizonte temporal	Período de tratamento (aproximadamente 1 ano)
Medida de efetividade	Estagnação da lesão
Estimativa de custos	Custos médicos diretos e indiretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	Não se aplica
Modelo escolhido	Análise de custo-minimização por microcusteio
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada

Fonte: Elaboração própria.

Com base na análise de eficácia e segurança descrita por Martin et al. (2002)³⁸, os resultados consistentes de eficácia e segurança observados para ambos os tratamentos avaliados são equivalentes. Assim, a ACM, mensurou a diferença entre os custos dos tratamentos. Os resultados indicam que o tratamento utilizando ganciclovir intravenoso em bolsa de 250 mL é economicamente mais vantajoso, apresentando uma economia de R\$ 8.880,57 em comparação com o tratamento que envolve o uso de valganciclovir oral (

Tabela 4).

Tabela 4 - Resultado Custo-minimização

Medicamento	Custo	Dif. Custo
Valganciclovir	R\$ 38.741,76	
Ganciclovir	R\$ 29.861,19	R\$ 8.880,57

Fonte: Elaboração própria

7.2 Impacto orçamentário

Métodos

A AIO (análise de impacto orçamentário) realizada adotou a perspectiva do SUS e utilizou um horizonte temporal de cinco anos (2025 a 2029).

Custos de tratamento

Os custos de aquisição do valganciclovir e ganciclovir foram estimados considerando os valores descritos na ACM (Tabela 4), de modo que foram mantidos os esquemas posológicos para o tratamento da retinite e os preços de compras públicas registradas no BPS dos últimos 18 meses.

População

A população incluída na AIO refere-se às PVHA com contagem de células T CD4+ <50 células/ μ l que apresentarão retinite por CMV. Para a estimativa da população elegível, foi adotado o método de estimativa epidemiológica. O cálculo considerou uma projeção da população brasileira para os próximos cinco anos (2025 a 2029) corrigida. Assumiu-se que a quantidade de PVHA com a específica contagem de células T CD4+ se manteria, nos anos seguintes, proporcional à variação da população brasileira. Esta quantidade de PVHA foi ajustada pela probabilidade de desenvolvimento de retinite obtida de recente estudo observacional brasileiro¹⁶ **Figura 19 - Racional para a estimativa da população elegível.**

Market share

Foram propostos quatro cenários de *market share*: Cenário atual e três Cenários propostos. O Cenário atual considerou que todos os pacientes elegíveis não estão recebendo o tratamento para retinite. O Cenário proposto 1 considerou apenas a incorporação do ganciclovir sendo utilizado em toda a população elegível. O Cenário proposto 2 considerou a incorporação dos dois medicamentos e que metade da população elegível, a cada ano utilizaria ganciclovir e a outra metade utilizaria valganciclovir. O Cenário 3 também considerou a incorporação dos dois medicamentos, de modo que haveria uma progressiva substituição de ganciclovir por valganciclovir no mercado.

Resultados

No Cenário proposto 1, o custo acumulado em cinco anos da incorporação do ganciclovir foi de R\$ 17.079.253,37. No Cenário proposto 2, a incorporação dos dois antivirais compartilhando, cada um, metade do mercado resultou em um custo acumulado de R\$ 8.539.626,69 para o ganciclovir e de R\$ 11.966.164,25 para o valganciclovir. No Cenário proposto

3, o ganciclovir acumularia um custo total de R\$ 6.794.744,26 para o ganciclovir e de R\$ 14.411.183,27 para o valganciclovir.

8. ACEITABILIDADE

A solicitação de avaliação dos medicamentos ganciclovir intravenoso e valganciclovir oral para o tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus em pacientes imunossuprimidos pelo HIV, partiu da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGAHV/DATHI/SVSA/MS), que demonstrou interesse na disponibilização da tecnologia.

A Nota Técnica nº 465/2022 e 516/2022 - CGAHV/DCCI/SVS/MS menciona como possível benefício da incorporação da ganciclovir e valganciclovir:

- O ganciclovir seria a primeira opção terapêutica disponível no SUS para o tratamento de infecção pelo CMV em adultos e crianças imunossuprimidos devido à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), uma infecção grave com alta morbimortalidade.
- O valganciclovir apresenta ganhos em saúde e benefícios à população alvo uma vez que seria a primeira opção terapêutica oral proporcionando maior comodidade posológica a ser disponibilizado no SUS para o tratamento de infecção pelo CMV em pacientes imunossuprimidos devido à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), uma infecção grave com alta morbimortalidade.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que o tratamento para infecção por CMV com ganciclovir já é oferecido por alguns estados e municípios^{57,58}, mesmo não constando na Relação Nacional de Medicamento Essenciais (RENAME)³², e sua conduta já é definida para alcance, triagem, diagnóstico e acompanhamento de pacientes em tratamento, em geral, as questões de implementação já estão consolidadas^{57,58}. Atualmente, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Manejo da Infecção pelo HIV em adultos descreve o ganciclovir injetável e o valganciclovir oral como opções terapêuticas apontadas pela literatura para tratamento da doença citomegálica, conforme disponibilidade e pactuação local¹⁸.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes imunossuprimidos pelo HIV, infectados pelo citomegalovírus (CMV). A busca foi realizada em janeiro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 D50, fases de estudo 3,4⁵⁹.
- (ii) EudraCT: *iron deficiency anemia AND Phase 3 OR Phase 4*⁶⁰.
- (iii) ClinicalTrials: *Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies / Interventional Studies | Cytomegalovirus Infections | Phase 3, 4*⁶¹.
- (iv) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Cytomegalovirus infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) (AND Select – HIV)* ⁶².

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA)⁵⁹⁻⁶¹. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado na análise, não foram identificadas tecnologias novas ou emergentes para compor o esquema terapêutico do tratamento e prevenção do CMV em pacientes portadores de HIV.

11. PERSPECTIVAS DO PACIENTE

As Chamadas Públicas nº 31/2023 e nº 32/2023 ficaram abertas entre 14 e 24 de agosto de 2024 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre os temas “Valganciclovir para o tratamento de infecções pelo citomegalovírus (CMV), em pacientes imunossuprimidos pelo HIV” e “Ganciclovir injetável para o tratamento de infecções pelo citomegalovírus (CMV), em pacientes pediátricos e adultos imunossuprimidos pelo HIV”, respectivamente. Entretanto, não houve inscrições.

12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Ganciclovir

Realizou-se uma busca, no dia 21/02/2024, por pareceres técnicos de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) que avaliassem o uso do medicamento ganciclovir no tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus em pacientes imunossuprimidos pelo HIV.

Em todos os institutos, agências e comitês que realizam avaliação das tecnologias em saúde contemplados não foram encontradas avaliações de recomendação a respeito do ganciclovir no tratamento e profilaxia de infecções pelo CMV em pacientes imunossuprimidos pelo HIV (Quadro 12).

Quadro 12 - Avaliações por agências internacionais ganciclovir.

Instituição	País	Recomendação
NICE	Reino Unido	Não identificada
CADTH	Canadá	Não identificada
SMC	Escócia	Não identificada
PBAC	Austrália	Não identificada

Atualizado em: 21/02/2024.

Fonte: Elaboração própria.

Uma vez que ganciclovir é um medicamento aprovado para uso desde o início dos anos 90, portanto, anterior à criação de agências de avaliação de tecnologias, não foram encontradas recomendações relacionadas à incorporação deste medicamento.

Valganciclovir

Realizou-se uma busca, no dia 21/02/2024, por pareceres técnicos de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) que avaliassem o uso do medicamento valganciclovir no tratamento e profilaxia de infecções pelo CMV em pacientes imunossuprimidos pelo HIV (Quadro 13).

Na agência do Reino Unido *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e na agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) não foram encontradas avaliações de recomendação para valganciclovir no tratamento e profilaxia de infecções pelo CMV em pacientes imunossuprimidos pelo HIV.

Na Escócia, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendou o valganciclovir na terapia de indução e manutenção de retinite por CMV em PVHA⁶³. Na Austrália, o *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) recomenda o uso do medicamento valganciclovir para tratamento de retinite por CMV em PHVA⁶⁴.

Quadro 13 - Avaliações por agências internacionais valganciclovir.

Instituição	País	Recomendação
NICE	Reino Unido	Não identificada
CADTH	Canadá	Não identificada
SMC	Escócia	Recomendado para terapia de indução e manutenção de retinite por CMV em PVHA.
PBAC	Austrália	Valganciclovir para tratamento de retinite por CMV em PVHA

Atualizado em: 21/02/2024.

Fonte: Elaboração própria.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O comprometimento imunológico das PVHA as torna suscetíveis ao desenvolvimento de infecções oportunistas, a exemplo das infecções causadas pelo CMV. Em indivíduos imunocomprometidos, o CMV frequentemente acomete a retina (retinopatia) e o trato gastrointestinal, com potencial gravidade podendo levar à cegueira. O PCDT de Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos descreve o ganciclovir e o valganciclovir como opções terapêuticas apontadas pela literatura para o tratamento da doença de CMV, considerando a fase de indução e manutenção e o sítio de acomentimento¹⁸. No entanto, esses medicamentos não estão disponíveis no SUS em todos os municípios brasileiros para esta indicação. A profilaxia primária da infecção por CMV em PVHA consiste no uso de terapia antirretroviral (TARV) visando a manutenção da contagem de células TCD4 superior a 100 céls/mm³⁶⁵.

Valganciclovir libera ganciclovir na circulação e, consequentemente, os resultados de eficácia e segurança podem ser considerados equivalentes³⁵. O valganciclovir é um pró-fármaco do ganciclovir e é comercializado sob a forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 450 mg, administrados por via oral³⁵. O uso oral representa um benefício do medicamento, visto que as alternativas terapêuticas são injetáveis, sendo mais cômodo e menos invasivo para os pacientes, além de não demandar estrutura ambulatorial para sua administração. O estudo que subsidiou o registro do valganciclovir demonstrou equivalência terapêutica com o ganciclovir IV para o tratamento da retinite em pacientes imunocomprometidos pelo HIV³⁸.

Os estudos incluídos para ambos os medicamentos apresentaram um perfil de segurança adequado, com baixa frequência de eventos adversos graves^{38,46,47,50,51}. No entanto, o uso de ganciclovir e valganciclovir está associado à ocorrência de neutropenias, portanto pessoas em uso deste tratamento devem ser monitoradas por profissionais de saúde³⁸.

Não foram encontradas evidências científicas que realizassem uma comparação entre o uso de valganciclovir oral e ganciclovir intravenoso na profilaxia primária (terapia preemptiva) de infecções causadas por CMV. Contudo, o estudo de Mattioni et al. (2015)⁵³ avaliou o uso da terapia preemptiva com foscarnet, ganciclovir, valganciclovir e cidofovir em PVHIV. Os resultados demonstram que a ocorrência da DOA foi superior no grupo tratado (25,0%), quando comparado ao grupo não tratado (7,3%). Deve-se ressaltar que o estudo não apresentou análise por subgrupo de tratamento, desta forma, não podendo analisar os eventos no grupo ganciclovir e valganciclovir.

Foram realizadas duas avaliações econômicas de custo-efetividade por meio de um modelo de árvore de decisão. Na ACE conduzida para o tratamento com ganciclovir, considerou PVHA e retinite ou colite por CMV e foi comparado com um cenário onde o ganciclovir não foi empregado para tratar tais situações clínicas. Foi definida como medida de efetividade, a estagnação das lesões, sem progressão e ocorrência de complicações. No modelo, a RCEI para o tratamento

de retinite foi R\$ 54.181,14. Para o tratamento de colite por CMV, a RCEI apresentada foi R\$ 46.698,27. O modelo conduzido para a profilaxia com valganciclovir, considerando as evidências clínicas sem comparador contemplou PVHIV. Neste modelo, o uso do valganciclovir apresentou uma RCEI de R\$ 5.290.724,26, por morte evitada em um ano.

Com objetivo de analisar as diferenças entre os custos do tratamento com valganciclovir e ganciclovir para o tratamento de retinite causada por CMV, foi construído um modelo de ACM, considerando a equivalência terapêutica entre os medicamentos ganciclovir intravenoso e valganciclovir oral para o tratamento de retinite por CMV, conforme apresentado no estudo pivotal de Martin et al. (2002)³⁸. Observou-se que o ganciclovir intravenoso demonstrou uma economia de R\$ 8.880,57 em comparação ao valganciclovir oral. É importante ressaltar que o tratamento com ganciclovir intravenoso requer internação durante o tratamento de indução visto sua via de administração e posologia. Além disso, a manutenção do tratamento requer que o paciente se desloque até um centro de referência para infusão diária, por pelo menos 150 dias.

O estudo de ACM proposto não considerou aspectos importantes, como a liberação de leitos ambulatoriais/hospitalares e questões relacionadas à perspectiva do paciente, como qualidade de vida, adequação ao tratamento, acessibilidade geográfica e outros fatores que poderiam impactar na adesão terapêutica. Portanto, embora o uso de ganciclovir tenha apresentado um menor custo em relação ao valganciclovir, esse resultado pode estar superestimado devido à ausência de desfechos relacionados às preferências dos pacientes e ao custo de oportunidade associado à ocupação de leitos hospitalares.

A AIO considerou diferentes cenários de incorporação dos medicamentos. A incorporação exclusiva do ganciclovir sendo utilizado por toda a população elegível resultou em um impacto acumulado de R\$ 17.079.253,37 em cinco anos. A incorporação dos dois antivirais com uso compartilhado (50% para cada) por toda a população elegível resultou em um impacto acumulado de R\$ 8.539.626,69 para o ganciclovir e de R\$ 11.966.164,25 para o valganciclovir. A incorporação dos dois medicamentos em um cenário de progressiva substituição de ganciclovir por valganciclovir abrangendo toda a população elegível resultou em um impacto de R\$ 6.794.744,26 pela incorporação do ganciclovir e de R\$ 14.411.183,27 pela incorporação do valganciclovir.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Em sua deliberação, o Comitê de Medicamentos ponderou sobre as evidências clínicas e econômicas apresentadas e as contribuições da área técnica demandante do Ministério da Saúde e do médico especialista convidado para a Reunião da Conitec.

O Comitê compreendeu as limitações dos estudos que subsidiaram as evidências clínicas, principalmente no que tange ao ano das publicações e a ausência de estudos com comparador ativo. Contudo, o comitê reconheceu que ambos os medicamentos são de uso consagrado para o tratamento de CMV, sugerindo, portanto, a oportunidade de duas opções terapêuticas, ganciclovir intravenoso e valganciclovir oral, para o tratamento de infecções causadas por CMV em indivíduos imunossuprimidos pelo HIV.

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 11 de abril de 2024, deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação dos medicamentos ganciclovir intravenoso e valganciclovir oral para o tratamento de infecções causadas por CMV em indivíduos imunossuprimidos pelo HIV. Considerou-se o uso consagrado do ganciclovir e do valganciclovir, apesar das limitações das evidências clínicas encontradas, e os benefícios em disponibilizar as duas tecnologias, incluindo comodidade posológica e uso ambulatorial do valganciclovir.

15. REFERÊNCIAS

1. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:1–22.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília - DF; 2018. 412 p.
3. World Health Organization/WHO. HIV. 2022.
4. UNAIDS Brasil. Estatísticas. 2023.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Vol. 53 N° 01. *Bol Epidemiológico.* 2022;53:1–15.
6. Ministério da Saúde. Tratamento. 2022.
7. Delfino VDFR, Carvalho FPB de, Silva FG da, Silva AKLC, Silva LAM da, Isoldi DMR. HIV/AIDS e as Infecções Oportunísticas. *Rev Enferm UFPE line.* 2021;15:1–19.
8. Djawe K, Buchacz K, Hsu L, Chen M-J, Selik RM, Rose C, et al. Mortality Risk After AIDS-Defining Opportunistic Illness Among HIV-Infected Persons—San Francisco, 1981–2012. *J Infect Dis.* 2015;212:1366–75.
9. Terra AP, Silva-Vergara ML, Gomes RA, Pereira CL, Simpson AJ, Caballero OL. Monitoramento de pacientes com AIDS para o desenvolvimento de doença por citomegalovírus (CMV) usando-se PCR multiplex. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33:583–9.
10. Castro MC e, Ferreira LG, Paraguassu MJS, Rodrigues SG, Santos OP dos, Borges CJ, et al. Perfil epidemiológico de pacientes HIV positivos coinfetados com o *Toxoplasma gondii*, Citomegalovírus e *Trypanosoma cruzi*. *Itiner Reflectionis.* 2021;17:01–18.
11. Matos SB de. Citomegalovírus: uma revisão da patogenia, epidemiologia e diagnóstico da infecção. *Rev Saúde.com.* 2011;7:44–57.
12. Lobato-Silva D de F. Citomegalovírus: epidemiologia baseada em dados de soroprevalência. *Rev Pan-Amaz Saude.* 2016;7:213–9.
13. Leal AA, Duarte. Estudo da epidemiologia da infecção por Citomegalovírus em crianças da Beira Interior - Experiência Profissionalizante na vertente de Investigação, Farmácia Hospitalar e Comunitária. 2014.
14. Joel Machado Junqueira J, Marçal Sancho T, Aparecida dos Santos V. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. :86–2008.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 2018. 410 p.
16. Bogoni G, Lucas Júnior RM, Reis Schneider GA, Castanheira de Souza NF, Carvalho MK, Marcusso RM, et al.

- Cytomegalovirus retinitis in hospitalized people living with HIV in the late antiretroviral therapy era in São Paulo, Brazil. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2023;34:48–53. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09564624221135294>
17. Kenneth M. Kaye. Infecção por citomegalovírus (CMV). 2021.
18. BRASIL M da S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos Módulo 2: Coinfecções e Infecções Oportunistas - Relatório de Recomendação. 2023; Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/PCDTManejodaInfecopeloHIVemAdultosMdulo2Coinfexes.docx.pdf>
19. BMJ Best Practice. Infecção pelo Citomegalovírus. [Internet]. 2024. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/560>
20. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association and the ID Society. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf>
21. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* [Internet]. 2019;33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13512>
22. Silva F, Ficher KN, Viana L, Coelho I, Rezende JT, Wagner D, et al. Presumed cytomegalovirus retinitis late after kidney transplant. *Brazilian J Nephrol* [Internet]. 2022;44:457–61. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002022000300457&tlang=en
23. N Lagasse, I Dhooge PG. Congenital CMV-infection and hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2000;54.
24. European AIDS Clinical Society. GUIDELINES. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv110_oct2021.pdf. 2021;1:0–149.
25. MICHAELS MG, GREENBERG DP, SABO DL, WALD ER. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2003;22:504–8. Available from: <https://journals.lww.com/00006454-200306000-00005>
26. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* [Internet]. 2007;17:253–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.535>

27. Revello M. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* [Internet]. 2004;29:71–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653203002725>
28. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Brito RMM, Isaac M de L, Oliveira PF de C e, Boppana S, et al. Birth Prevalence and Natural History of Congenital Cytomegalovirus Infection in a Highly Seroimmune Population. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;49:522–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/600882>
29. Marin LJ, Santos de Carvalho Cardoso E, Bispo Sousa SM, Debortoli de Carvalho L, Marques Filho MF, Raiol MR, et al. Prevalence and clinical aspects of CMV congenital Infection in a low-income population. *Virol J* [Internet]. 2016;13:148. Available from: <http://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-016-0604-5>
30. Duryea EL, Sánchez PJ, Sheffield JS, Jackson GL, Wendel GD, McElwee BS, et al. Maternal Human Immunodeficiency Virus Infection and Congenital Transmission of Cytomegalovirus. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2010;29:915–8. Available from: <https://journals.lww.com/00006454-201010000-00006>
31. Adachi K, Xu J, Ank B, Watts DH, Camarca M, Mofenson LM, et al. Congenital Cytomegalovirus and HIV Perinatal Transmission. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2018;37:1016–21. Available from: <https://journals.lww.com/00006454-201810000-00015>
32. Saúde M DA. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. *Brasília - DF* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 4]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia->
33. Atul Humar. Valganciclovir for cytomegalovirus prevention and treatment.
34. Jung D, Dorr A. Single-Dose Pharmacokinetics of Valganciclovir in HIV-and CMV-Seropositive Subjects.
35. Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda. Cloridrato de valganciclovir - Bula Profissional da Saúde.
36. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Bula do Medicamento. Valcyte® (cloridrato de valganciclovir).
37. Eurofarma. Ganciclovir sódico - Bula para profissional de saúde.
38. Martin DF, Uan Ierra -m Adero JS, Haron Almsley SW, Ichard W Olitz RA, Atherine Acey KM, Anos Eorgiou PG, et al. A Controlled Trial of Valganciclovir as Induction Therapy for Cytomegalovirus Retinitis. *N Engl J Med*. 2002;346:1119–26.
39. Faulds D, Heel RC. Ganciclovir: A Review of its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in Cytomegalovirus Infections. *Drugs*. 1990;39:597–638.
40. Brasil M da SS de V em S. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS. <https://www.gov.br/aids/pt-br>. 2018. 410 p.

41. Conselho regional de enfermagem de Santa Catarina. PARECER COREN/SC N° 005/CT/2020. <https://www.CORENsc.gov.br> Florianópolis; 2013 p. 6–11.
42. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510236400184/?substancia=5068>. 2002.
43. Anvisa. Consulta: Medicamentos. 2023. 2023.
44. Arantes TEF e, Renato Garcia C, Jamile Ferreira Saraceno J, Muccioli C. Características e evolução clínica da retinite por citomegalovírus em pacientes com AIDS na era da terapia antirretroviral potente. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73:16–21.
45. Jillian Murray. Treating HIV-associated cytomegalovirus retinitis with oral valganciclovir and intra-ocular ganciclovir by primary HIV clinicians in southern Myanmar: a retrospective analysis of routinely collected data.
46. Kotler DP, Culpepper-Morgan JA, Tierney AR, Klein EB. TREATMENT OF DISSEMINATED CYTOMEGALOVIRUS INFECTION WITH 9-(1,3 DIHYDROXY-2-PROPOXYMETHYL)GUANINE: EVIDENCE OF PROLONGED SURVIVAL IN PATIENTS WITH THE ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME. *AIDS Res.* 1986;2:1–10.
47. Holland GN, Buhles WC, Mastre B, Kaplan HJ. A Controlled Retrospective Study of Ganciclovir Treatment for Cytomegalovirus Retinopathy: Use of a Standardized System for the Assessment of Disease Outcome. *Arch Ophthalmol.* 1989;107:1759–66.
48. Holland GN, Shuler JD. Progression Rates of Cytomegalovirus Retinopathy in Ganciclovir-Treated and Untreated Patients. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1435–42.
49. Dieterich DT, Kotler DP, Busch DF, Crumpacker C, Du Mond C, Dearmand B, et al. Ganciclovir treatment of cytomegalovirus colitis in AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *J Infect Dis.* 1993;167:278–82.
50. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, Crumpacker C, Spector SA, Feinberg J, et al. Low Rate of CMV End-Organ Disease in HIV-Infected Patients Despite Low CD4+ Cell Counts and CMV Viremia: Results of ACTG Protocol A5030. *HIV Clin Trials.* 2009;10:143–52.
51. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Epling L, Teague J, Jacobson MA, et al. Valganciclovir Reduces T Cell Activation in HIV-Infected Individuals With Incomplete CD4+ T Cell Recovery on Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* 2011;203:1474–83.
52. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e

- Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1^a edição. Brasília - DF; 2014. 1–74 p.
53. Mattioni S, Pavie J, Porcher R, Scieux C, Denis B, De Castro N, et al. Assessment of the efficacy and safety of pre-emptive anti-cytomegalovirus (CMV) therapy in HIV-infected patients with CMV viraemia. *Int J STD AIDS*. 2015;26:306–12.
 54. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2^a Edição. 2014. 131 p.
 55. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
 56. Reis Schneider GA, Bogoni G, Castanheira NF, Lucas Júnior RM, Vidal JE. AIDS-related gastrointestinal cytomegalovirus end-organ disease: A retrospective cohort study at a tertiary center in São Paulo, Brazil. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2023; Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09564624231222962>
 57. Prefeitura de Belo Horizonte. Relação Municipal de Medicamentos [Internet]. 2023. Available from: <https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2023/remume-2023.pdf>
 58. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. REMEMG - Relação Estadual de Medicamentos - Minas Gerais [Internet]. 2024. Available from: https://saude.mg.gov.br/images/documentos/REMEMG_2024.pdf
 59. Anvisa. Página Inicial Anvisa [Internet]. 2024. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
 60. EudraCT. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT) [Internet]. 2024. Available from: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
 61. Clinical Trials. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. [Internet]. 2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson's%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20recruiting>
 62. Cortellis. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. 2024. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
 63. Scottish Medicines Consortium. Valganciclovir powder for 50mg/ml oral solution (Valcyte).
 64. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). VALGANCICLOVIR.
 65. Brasil M da S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo Da Infecção pelo HIV em Adultos. PCDT

- [Internet]. 2013; Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_manejo_hiv_adultos.pdf
66. Reuters T. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. [Internet]. Clarivate Analytics. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/login>
67. European Patent Office. EPO [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_E
68. Economia M da. Pesquisa em Propriedade Industrial [Internet]. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). [cited 2023 Oct 2]. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>
69. FDA. ORANGE BOOK [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>
70. World Intellectual Property Organization. WIPO [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>
71. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 13];5:1–10. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
72. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 13];372. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
73. Dieterich DT, Kotler DP, Busch DF, Crumpacker C, Mond C Du, Dearmand B, et al. Ganciclovir Treatment of Cytomegalovirus Colitis in AIDS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study. *J Infect Dis*. 1993;167:278–82.
74. Junqueira JMJ, Sancho TM, dos Santos VA. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. *NewsLab*. 2008;8:86–2008.
75. Yoo SG, Han K Do, Lee KH, Lim J, La Y, Kwon DE, et al. Epidemiological changes in cytomegalovirus end-organ diseases in a developed country: A nationwide, general-population-based study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022;55:812–9.
76. Pires VAM. Retinite a Citomegalovírus em doente com SIDA – Caso Clínico e Revisão de Literatura. 2016;1–20.
77. Hossne RS, Prado RG, Bakonyi Neto A. Colite por citomegalovirus em paciente transplantada renal: relato de caso

- e revisão da literatura. *Rev Bras Coloproctol.* 2007;27:214–8.
78. Ministério da Saúde FOC. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. *Ministério da Saúde.* 2018;118.
79. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília - DF; 2012. 76 p.
80. Ferreira-da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012 [cited 2023 Mar 16];28:1223–38. Available from: <http://www.scielo.br/j/csp/a/BnNh54N8pnpfWffMc7jFfvh/?lang=pt>
81. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e T. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos [Internet]. Ministério da Saúde. 2012. 76 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf

APENDICE 01

Patentes

Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes dos medicamentos⁶⁶⁻⁷⁰. A busca foi realizada em 26 de março de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

1. Cortellis: ["ganciclovir"] e ["valganciclovir "]
2. *Espacenet; PatentScope e Orange book*: documento de patente internacional
3. INPI: documento de patente nacional

Busca patentária

A patente vigente do **valganciclovir**: a patente PI0720118-4, de titularidade da Cheplapharm Arzneimittel GMBH (DE), versa sobre “Forma sólida de dosagem farmacêutica para administração oral compreendendo cloridrato de valganciclovir” e tem vigência prevista até 03/12/2027.

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Valganciclovir e ganciclovir para profilaxia e tratamento de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV

Relatório preliminar

Fevereiro de 2024

APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação dos medicamentos valganciclovir 450 mg comprimido e ganciclovir 5 mg/mL intravenoso para tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGAHV/DATHI/SVSA/MS). Este parecer técnico científico (PTC) foi elaborado pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar eficácia e segurança do valganciclovir e do ganciclovir para a indicação solicitada na perspectiva do SUS.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Valganciclovir e ganciclovir para profilaxia e tratamento de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV

População-alvo: Pessoas imunossuprimidas pelo HIV

Tecnologia: Valganciclovir e ganciclovir

Comparador: Placebo

Processo de busca e análise de evidências científicas: A partir da pergunta de pesquisa, foi desenvolvida estratégia de busca nas bases de dados MEDLINE via PubMed, Cochrane e EMBASE, para cada tecnologia, separadamente. A busca realizada para ganciclovir resultou em 3.310 publicações. Foram inicialmente 585 por serem duplicatas, posteriormente, foram excluídas outras 2.637 após triagem. Após leitura dos textos completos, chegou-se ao resultado de quatro publicações elegíveis. Acerca da busca realizada para valganciclovir, foram encontradas 892 publicações, sendo classificadas como duplicatas 98. Após a leitura de títulos e resumos foram excluídas outras 780 publicações. Após leitura de textos completos, finalizou-se em duas publicações. Para análise comparativa, foram inicialmente selecionadas 659 publicações, onde 46 foram removidas por meio de duplicatas. Foram triadas 640 publicações e nove recuperadas para leitura completa. Ao final, foi incluída uma publicação. Foram relatados os desfechos de redução na mortalidade e aumento na sobrevida; redução na progressão da doença; tempo de progressão e eventos adversos graves. Para análise comparativa, foram relatados os desfechos redução na mortalidade/aumento de sobrevida, ocorrência de DOA por CMV e eventos adversos graves.

Síntese das evidências: Com base nas evidências apresentadas neste parecer técnico-científico, foi constatada eficácia, efetividade e segurança tanto do ganciclovir quanto do valganciclovir no tratamento da doença causada pelo citomegalovírus (CMV). Os estudos sobre o ganciclovir abordaram seu uso em diversas manifestações da doença, como retinite e infecções no trato gastrointestinal, demonstrando sua capacidade de reduzir a progressão das lesões e aumentar a sobrevida em PVHA e doença do CMV. O ganciclovir é utilizado tanto na terapia de indução quanto na manutenção, sendo indicado especialmente para casos de recidiva do CMV. Por outro lado, os estudos sobre o valganciclovir focaram na sua utilização como profilaxia primária em pacientes imunocomprometidos pelo HIV e com sorologia positiva para CMV, não abordando seu uso no tratamento de doenças com manifestação clínica. Para condução da análise comparativa, foi incluído o ensaio clínico pivotal do valganciclovir que comparou o uso do medicamento com ganciclovir intravenoso no tratamento retinite causada por CMV. Neste estudo, as apresentações demonstraram eficácia na redução da carga viral por CMV e da progressão da doença. Os resultados demonstraram que os medicamentos possuem eficácia e segurança equivalentes para o tratamento de retinite por CMV. Em geral, as evidências indicam que ambas, forma farmacêutica oral ou injetável, apresentam bom perfil de segurança. Não foram encontradas evidências sobre o uso do valganciclovir em crianças, visto que os estudos foram conduzidos apenas em adultos.

Qualidade da evidência (GRADE):

Ganciclovir vs Placebo

Redução na mortalidade/ aumento de sobrevida	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Redução na progressão da doença	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada ^a	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa

Tempo de progressão	() Alta	() Moderada	(x) Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos graves	() Alta	(x) Moderada ^a	(x) Baixa	() Muito baixa

a. GRADE para ECR.

Valganciclovir vs Placebo

Redução na mortalidade/ aumento de sobrevida	() Alta	() Moderada	() Baixa	(x) Muito baixa
Ocorrência de doença de órgãos-alvo por CMV	() Alta	() Moderada	() Baixa	(x) Muito baixa
Redução da carga viral de CMV	() Alta	() Moderada	(x) Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos graves	() Alta	() Moderada	(x) Baixa	() Muito baixa

Valganciclovir vs Ganciclovir

Redução na progressão da doença	(x) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Resposta satisfatória a terapia de indução	(x) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Tempo até a progressão	(x) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos graves	(x) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa

CONTEXTO

Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança dos medicamentos ganciclovir intravenoso e valganciclovir oral, para o tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus em pacientes imunossuprimidos pelo HIV, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

A solicitação de avaliação partiu da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, do Ministério da Saúde (CGAHV/DATHI/SVSA/MS), que demonstrou interesse na disponibilização da tecnologia.

Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de elaboração de estudos de avaliação da tecnologia por meio das Notas Técnicas nº 465/2022 e 516/2022 da CGAHV/DCCI/SVS/MS que menciona os possíveis benefícios da incorporação do ganciclovir e do valganciclovir.

INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Este PTC visa avaliar duas tecnologias distintas e abaixo serão apresentadas perguntas de pesquisa relacionadas a cada uma das tecnologias, seguidas, ao final, por uma pergunta de pesquisa destinada a uma análise comparativa entre os dois medicamentos, ganciclovir e valganciclovir, no contexto do tratamento e profilaxia de infecções por CMV em pacientes adultos e pediátricos imunossuprimidos pelo HIV.

Pergunta de pesquisa ganciclovir

Para avaliar o uso do ganciclovir para tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: *O medicamento ganciclovir é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV?*

Tabela 5 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) ganciclovir intravenoso.

População	Pacientes imunossuprimidos pelo HIV requerendo tratamento ou profilaxia de infecções pelo CMV
Intervenção (tecnologia)	Ganciclovir intravenoso
Comparador	Placebo ou ausência de tratamento
Desfechos (Outcomes)	<p>Primários (críticos): Redução na mortalidade/aumento na sobrevida Redução da progressão da doença Ocorrência de doenças de órgãos-alvo</p> <p>Secundários (importantes): Tempo até resposta ao tratamento Redução da carga viral de CMV Eventos adversos graves</p>
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos.

Fonte: Elaboração própria.

Pergunta: *O medicamento ganciclovir é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV?*

População

Tendo em vista a demanda enviada, a população do estudo limitou-se em pessoas imunossuprimidas pelo HIV, com infecção pelo citomegalovírus.

Intervenção

O ganciclovir intravenoso foi a intervenção proposta para esta pergunta de pesquisa.

Comparador

Para este estudo, foi considerado o placebo ou ausência de tratamento, com base na ausência de outro medicamento para a mesma indicação na RENAME.

Desfechos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Primários (críticos):

- Redução na mortalidade: definido como redução da ocorrência de óbitos entre os grupos de intervenção;
- Redução da progressão da doença: definida por um aumento significativo ou avanço da área de acometimento;
- Ocorrência de doenças de órgãos-alvo por CMV: definido como novos diagnósticos de doenças de órgão-alvo por CMV.

Secundários (importantes):

- Tempo até progressão: definido como o intervalo entre o início da intervenção e a progressão da doença;
- Redução da carga viral de CMV: definido como redução do material genético de CMV em material clínico entre os grupos de intervenção;
- Eventos adversos (EA) graves: avaliado pela ocorrência de EA graves relatados nos estudos.

Tipos de estudo

Para busca de evidências, não foram estabelecidas restrições quanto à data de publicação, idioma, fase do ensaio clínico, para número mínimo de participantes por grupo, tempo de acompanhamento ou esquema de tratamento/profilaxia.

Foram excluídas as revisões sistemáticas desatualizadas ou que excluíram estudos relevantes para a pergunta PICOS devido à restrição do ano de publicação. Adicionalmente, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso.

Pergunta de pesquisa valganciclovir

Para avaliar o uso do valganciclovir para tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: *O medicamento valganciclovir é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento e profilaxia de infecções pelo CMV em pacientes adultos e pediátricos imunossuprimidos pelo HIV?*

Tabela 6 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) valganciclovir oral.

População	Pacientes imunossuprimidos pelo HIV requerendo tratamento ou profilaxia de infecções pelo CMV
Intervenção (tecnologia)	Valganciclovir oral
Comparador	Placebo ou nenhum tratamento
Desfechos (Outcomes)	<u>Primários (críticos):</u>

Tipo de estudo	Redução na mortalidade/aumento na sobrevida Redução da progressão da doença Ocorrência de doenças de órgãos-alvo Secundários (importantes): Tempo até resposta ao tratamento Redução da carga viral de CMV Eventos adversos graves Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais comparativos
-----------------------	---

Fonte: Elaboração própria.

Pergunta: *O medicamento valganciclovir é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento e profilaxia de infecções pelo CMV em pacientes adultos e pediátricos imunossuprimidos pelo HIV?*

População

Tendo em vista a demanda enviada, a população do estudo limitou-se em pessoas imunossuprimidas pelo HIV, com infecção pelo citomegalovírus.

Intervenção

O valganciclovir oral foi a intervenção proposta para esta pergunta de pesquisa.

Comparador

Para este estudo, foi considerado o placebo ou ausência de tratamento, com base na ausência de outro medicamento para a mesma indicação na RENAME.

Desfechos

Primários (críticos):

- Redução na mortalidade: definido como redução da ocorrência de óbitos entre os grupos de intervenção;
- Redução da progressão da doença: definida por um aumento significativo ou avanço da área de acometimento;
- Ocorrência de doenças de órgãos-alvo por CMV: definido como novos diagnósticos de doenças de órgão-alvo por CMV.

Secundários (importantes):

- Tempo até progressão: definido como o intervalo entre o início da intervenção e a progressão da doença;
- Redução da carga viral de CMV: definido como redução do material genético de CMV em material clínico entre os grupos de intervenção;

- Eventos adversos graves: avaliado pela ocorrência de EA graves relatados nos estudos.

Tipos de estudo

Para busca de evidências, não foram estabelecidas restrições quanto à data de publicação, idioma, fase do ensaio clínico, para número mínimo de participantes por grupo, tempo de acompanhamento ou esquema de tratamento/profilaxia.

Foram excluídas as revisões sistemáticas desatualizadas ou que excluíram estudos relevantes para a pergunta PICOS devido à restrição do ano de publicação. Adicionalmente, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso.

Pergunta de pesquisa valganciclovir oral vs ganciclovir intravenoso

Para realizar a análise comparativa entre o uso do valganciclovir oral vs ganciclovir intravenoso para tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: *O valganciclovir oral e o ganciclovir intravenoso são igualmente eficazes, efetivos e seguros no tratamento e na profilaxia de infecções pelo CMV em pacientes adultos e pediátricos imunossuprimidos pelo HIV?*

Tabela 7 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) valganciclovir oral vs ganciclovir intravenoso.

População	Pacientes imunossuprimidos pelo HIV requerendo tratamento ou profilaxia de infecções pelo CMV
Intervenção (tecnologia)	Valganciclovir oral
Comparador	Ganciclovir intravenoso
Desfechos (Outcomes)	<p><u>Primários (críticos):</u></p> <p>Ocorrência de doenças de órgãos-alvo</p> <p>Redução da progressão da doença</p> <p>Redução na mortalidade/aumento na sobrevida</p> <p><u>Secundários (importantes):</u></p> <p>Tempo até resposta ao tratamento</p> <p>Eventos adversos graves</p> <p>Redução de carga viral</p> <p>Resposta satisfatória a terapia de indução</p>
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais comparativos

Fonte: Elaboração própria.

Pergunta: *O valganciclovir oral e o ganciclovir intravenoso são igualmente eficazes, efetivos e seguros no tratamento e na profilaxia de infecções pelo CMV em pacientes adultos e pediátricos imunossuprimidos pelo HIV?*

População

Considerando a proposta de análise comparativa entre os tratamentos, a mesma população proposta para os medicamentos ganciclovir e valganciclovir individualmente foi considerada para esta pergunta de pesquisa. Portanto, a população do estudo permaneceu composta por pessoas imunossuprimidas pelo HIV, com infecção pelo citomegalovírus.

Intervenção

O valganciclovir oral foi a intervenção proposta para esta pergunta de pesquisa.

Comparador

Visto a proposta da análise comparativa, o ganciclovir intravenoso foi o comparador escolhido nesta pergunta de pesquisa.

Desfechos

Primário (crítico):

- Ocorrência de doenças de órgãos-alvo por CMV: definido como novos diagnósticos de doenças de órgão-alvo por CMV.
- Redução da progressão da doença: definida por um aumento significativo ou avanço da área de acometimento da retina no exame oftalmológico e fotografia da retina;
- Redução na mortalidade/aumento da sobrevida: definido como redução da ocorrência de óbitos entre os grupos de intervenção.

Secundários (importantes):

- Tempo até progressão: definido como o intervalo entre o início da intervenção e a progressão da doença;
- Resposta satisfatória a terapia de indução: definida como a ausência de lesões ou a não ocorrência de desenvolvimento de uma nova lesão entre a primeira semana e a quarta semana;
- Redução de carga viral: definido como redução do material genético de CMV em material clínico entre os grupos de intervenção;
- Eventos adversos (EA) graves: avaliado pela ocorrência de EA graves relatados nos estudos.

Tipos de estudo

Para busca de evidências, não foram estabelecidas restrições quanto à data de publicação, idioma, fase do ensaio clínico, para número mínimo de participantes por grupo, tempo de acompanhamento ou esquema de tratamento/profilaxia.

Foram excluídas as revisões sistemáticas desatualizadas ou que excluíram estudos relevantes para a pergunta PICOS devido à restrição do ano de publicação. Adicionalmente, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso.

BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Inicialmente, foram elaboradas duas estratégias de busca para as bases de dados MEDLINE via Pubmed, Embase e Cochrane a partir de descritores e sinônimos referentes à população (PVHA) e as intervenções (ganciclovir intravenoso e valganciclovir oral), combinados pelos operadores *booleanos* AND, OR ou NOT. A busca inicial foi realizada em 16 de março de 2023 e atualizada em 21 de fevereiro de 2024. Os termos e resultados dessa busca encontram-se nos

Quadro 14 e

Quadro 15 a seguir.

Adicionalmente, foi realizada uma busca no site clinicaltrials.gov para identificar estudos em andamento sobre o valganciclovir e ganciclovir. Para isso foram utilizados apenas os termos “HIV” AND “valganciclovir” e a busca foi realizada no dia 20/03/2023 e atualizada em 20/02/2024.

Termos de busca e bases de dados

Com base nas perguntas PICOs estruturadas acima, foram realizadas três buscas. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE e Cochrane. Os

Quadro 14 e

Quadro 15 mostram detalhadamente as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas para cada pergunta de pesquisa.

Quadro 14 - Estratégia de busca nas plataformas consultadas (ganciclovir intravenoso)

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados 16/03/2023	Número de Artigos Recuperados 16/03/2023 a 21/02/2024

MEDLINE via pubmed	((((((("Ganciclovir"[Mesh]) OR (Gancyclovir[Title/Abstract])) OR (BW- 759[Title/Abstract])) OR (Ganciclovir Sodium[Title/Abstract])) OR (Ganciclovir, Monosodium Salt[Title/Abstract])) OR (RS- 21592[Title/Abstract])) OR (Cytovene[Title/Abstract])) AND ((((((((("HIV"[Mesh]) OR ("HIV Infections"[Mesh])) OR (Human Immunodeficiency Virus[Title/Abstract])) OR (Immunodeficiency Virus, Human[Title/Abstract])) OR (Immunodeficiency Viruses, Human[Title/Abstract])) OR (Virus, Human Immunodeficiency[Title/Abstract])) OR (Viruses, Human Immunodeficiency[Title/Abstract])) OR (Human Immunodeficiency Viruses[Title/Abstract])) OR (Aids Virus[Title/Abstract])) OR (Aids Viruses[Title/Abstract])) OR (Virus, Aids[Title/Abstract])) OR (Viruses, Aids[Title/Abstract])) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus[Title/Abstract])) OR (Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus[Title/Abstract]))	1.089	6																														
EMBASE	('human immunodeficiency virus infection'/exp OR 'human immunodeficiency virus'/exp OR 'acquired immune deficiency syndrome'/exp) AND ('ganciclovir'/exp OR 'ganciclovir'/mj) AND 'cytomegalovirus infection'/exp NOT 'conference abstract'/it AND [embase]/lim	1.908	77																														
Cochrane	<table> <thead> <tr> <th>ID</th> <th>Search</th> <th>Hits</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>#1</td> <td>MeSH descriptor: [HIV] explode all trees</td> <td>4221</td> </tr> <tr> <td>#2</td> <td>MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees</td> <td>17756</td> </tr> <tr> <td>#3</td> <td>MeSH descriptor: [Cytomegalovirus Infections] explode all trees</td> <td>1045</td> </tr> <tr> <td>#4</td> <td>MeSH descriptor: [Ganciclovir] explode all trees</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>#5</td> <td>Ganciclovir</td> <td>842</td> </tr> <tr> <td>#6</td> <td>Gancyclovir</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>#7</td> <td>#1 OR #2</td> <td>17934</td> </tr> <tr> <td>#8</td> <td>#3 AND #4 OR #5 OR #6</td> <td>874</td> </tr> <tr> <td>#9</td> <td>#7 AND #8</td> <td>136</td> </tr> </tbody> </table>	ID	Search	Hits	#1	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	4221	#2	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees	17756	#3	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus Infections] explode all trees	1045	#4	MeSH descriptor: [Ganciclovir] explode all trees	496	#5	Ganciclovir	842	#6	Gancyclovir	15	#7	#1 OR #2	17934	#8	#3 AND #4 OR #5 OR #6	874	#9	#7 AND #8	136	136	1
ID	Search	Hits																															
#1	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	4221																															
#2	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees	17756																															
#3	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus Infections] explode all trees	1045																															
#4	MeSH descriptor: [Ganciclovir] explode all trees	496																															
#5	Ganciclovir	842																															
#6	Gancyclovir	15																															
#7	#1 OR #2	17934																															
#8	#3 AND #4 OR #5 OR #6	874																															
#9	#7 AND #8	136																															
Total		3.133	84																														

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 15 - Estratégias de busca de evidências em base de dados (valganciclovir)

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados 16/03/2023	Número de Artigos Recuperados 16/03/2023 a 21/02/2024
MEDLINE via pubmed	(("Valganciclovir"[Mesh]) OR (Valcyte) OR (Valcyt) OR (valgancyclovir)) AND (((((((("HIV"[Mesh]) OR ("HIV Infections"[Mesh])) OR (Human Immunodeficiency Virus[Title/Abstract]))) OR (Immunodeficiency Virus, Human[Title/Abstract]))) OR (Immunodeficiency Viruses, Human[Title/Abstract]))) OR (Virus, Human Immunodeficiency[Title/Abstract])) OR (Viruses, Human Immunodeficiency[Title/Abstract])) OR (Human Immunodeficiency Viruses[Title/Abstract])) OR (AIDS Virus[Title/Abstract])) OR (AIDS Viruses[Title/Abstract])) OR (Virus, AIDS[Title/Abstract])) OR (Viruses, AIDS[Title/Abstract])) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus[Title/Abstract])) OR (Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus[Title/Abstract]))	144	7
EMBASE	('human immunodeficiency virus infection'/syn OR 'human immunodeficiency virus'/syn OR 'human immunodeficiency virus 1'/syn OR 'acquired immune deficiency syndrome'/syn) AND ('valganciclovir'/syn OR 'valganciclovir') AND 'cytomegalovirus infection'/syn AND [embase]/lim NOT 'conference abstract'/it	637	85
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Valganciclovir] explode all trees 149 #2 ("valgancyclovir"):ti,ab,kw 19 #3 ("valganciclovir"):ti,ab,kw 412 #4 #1 OR #2 OR #3 421 #5 MeSH descriptor: [HIV] explode all trees 3724 #6 MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees 15830 #7 #5 OR #6 15976 #8 #4 AND #7 16		16 3
Total			797 95

Fonte: Elaboração própria.

Para análise comparando a equivalência terapêutica entre valganciclovir oral e ganciclovir intravenoso, foi elaborada uma terceira estratégia de busca para as bases de dados MEDLINE via Pubmed, Embase e Cochrane a partir de descritores e sinônimos referentes à população (PVHA). A busca foi elaborada em 19 de fevereiro de 2024 (

Quadro 16).

Quadro 16 - Estratégias de busca de evidências em base de dados (valganciclovir vs ganciclovir)

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados 19/02/2024
MEDLINE via pubmed	("Ganciclovir"[MeSH Terms] OR "Gancyclovir"[Title/Abstract] OR "BW-759"[Title/Abstract] OR "ganciclovir sodium"[Title/Abstract] OR ("Ganciclovir"[MeSH Terms] OR "Ganciclovir"[All Fields]) OR "monosodium salt"[Title/Abstract])) AND ("Valganciclovir"[MeSH Terms] OR ("Valganciclovir"[MeSH Terms] OR "Valganciclovir"[All Fields] OR "valcyte"[All Fields]) OR ("Valganciclovir"[MeSH Terms] OR "Valganciclovir"[All Fields] OR "Valganciclovir"[All Fields]) OR "valgancyclovir"[All Fields]) AND ("HIV"[MeSH Terms] OR "HIV Infections"[MeSH Terms] OR "human immunodeficiency virus"[Title/Abstract] OR "immunodeficiency virus human"[Title/Abstract] OR "immunodeficiency viruses human"[Title/Abstract] OR "virus human immunodeficiency"[Title/Abstract] OR "viruses human immunodeficiency"[Title/Abstract] OR "human immunodeficiency viruses"[Title/Abstract] OR "aids virus"[Title/Abstract] OR "aids viruses"[Title/Abstract] OR "virus aids"[Title/Abstract] OR "viruses aids"[Title/Abstract] OR "acquired immune deficiency syndrome virus"[Title/Abstract] OR "acquired immunodeficiency syndrome virus"[Title/Abstract])	95
EMBASE	#9. #7 AND #8 #8. #3 AND #6 #7. #4 AND #5 #6. #1 OR #2 #5. 'valganciclovir'/exp OR 'valganciclovir' #4. 'ganciclovir'/exp OR 'ganciclovir' #3. 'cytomegalovirus infection'/exp OR 'cytomegalovirus infection' #2. 'acquired immune deficiency syndrome'/exp OR 'acquired immune deficiency syndrome' #1. 'human immunodeficiency virus infection'/exp OR 'human immunodeficiency virus infection'	695
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [HIV] explode all trees 4214 #2 MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees 17707 #3 MeSH descriptor: [Cytomegalovirus Infections] explode all trees 1040 #4 MeSH descriptor: [Ganciclovir] explode all trees 495 #5 MeSH descriptor: [Ganciclovir] this term only 460 #6 MeSH descriptor: [Valganciclovir] explode all trees 166 #7 #1 OR #2 AND #3 4426 #8 #4 OR #5 AND #6 495 #9 #7 AND #8 110	110
Total		900

Fonte: Elaboração própria.

Seleção de estudos

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada em duas etapas, por dois avaliadores. A primeira etapa consistiu na leitura de título e resumo (triagem), e a segunda etapa, pela leitura do texto completo (elegibilidade). Divergências entre os avaliadores foram resolvidas em consenso. Foi utilizado o *software* Rayyan para realizar a exclusão das referências duplicadas e a triagem dos estudos em avaliação⁷¹.

A extração dos dados foi realizada por um investigador, em uma planilha Excel pré-estruturada. Além das informações de identificação (autores, país e ano), foram extraídos dos estudos incluídos:

- I) Características dos estudos, intervenções e participantes: desenho do estudo; características gerais da população (número de participantes, idade média e sexo) alternativas comparadas; cointervenções; duração do tratamento e critérios de inclusão.
- II) Desfechos e resultados: definição dos desfechos avaliados, pontuações médias (média final ou média da variação), os desvios-padrão e os tamanhos das amostras dos estudos.

As Figuras Figura 2Figura 3Figura 4

Figura 4 apresentam o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.

Ganciclovir intravenoso

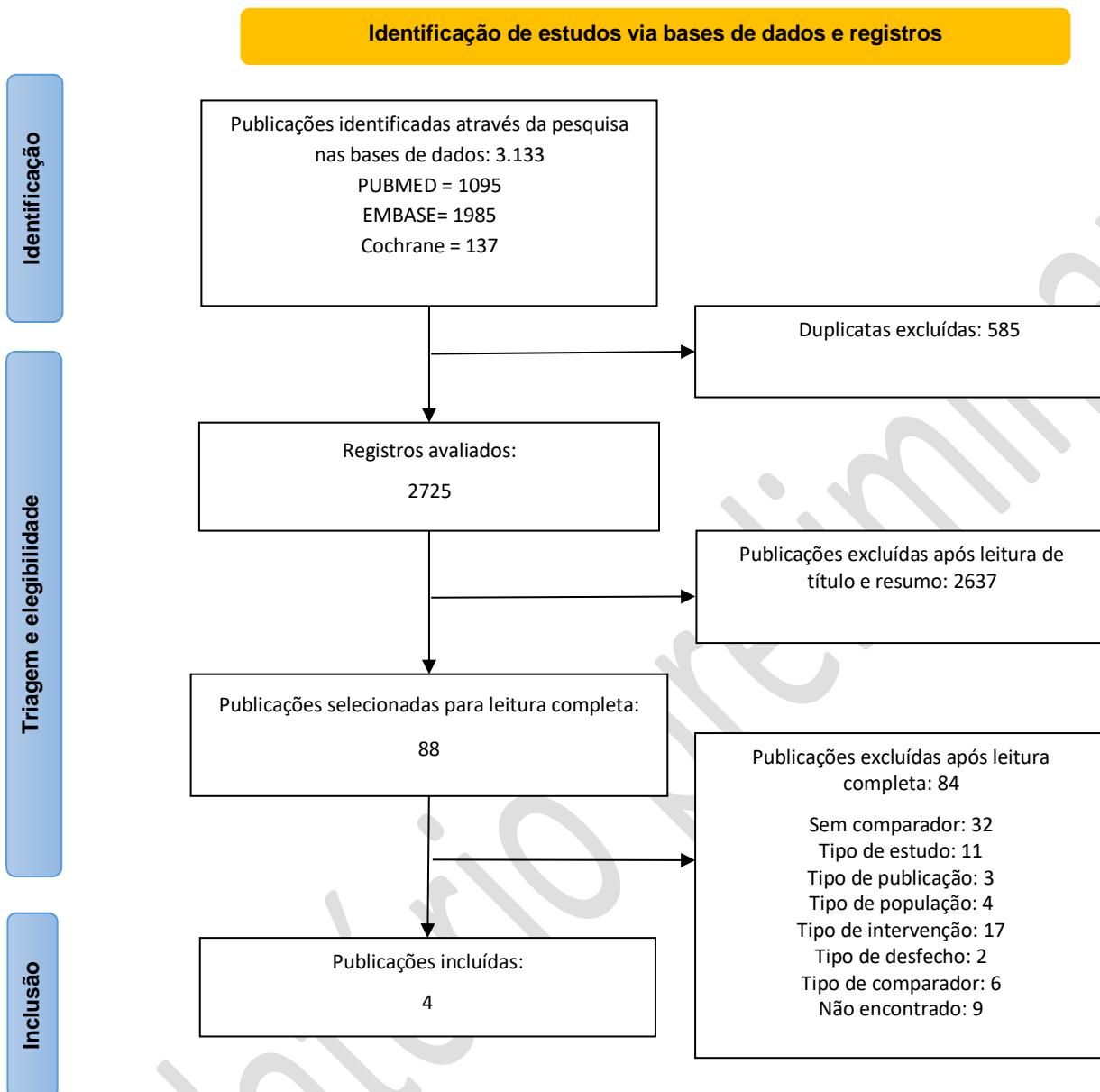
Foram recuperadas 3.217 publicações nas bases de dados consultadas (

Quadro 14), restando 2.725 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 2.471 registros foram considerados inelegíveis na leitura de títulos e resumos e 88 foram incluídos na etapa de leitura do texto na íntegra (

Figura 2). Os estudos excluídos por não atenderem ao critério de elegibilidade, com as devidas justificativas, são apresentados no apêndice desse PTC (Apêndice 01). Ao todo, foram incluídas quatro publicações referentes a três estudos.

Relatório preliminar

Figura 2 - Diagrama de seleção de estudos (ganciclovir intravenoso)

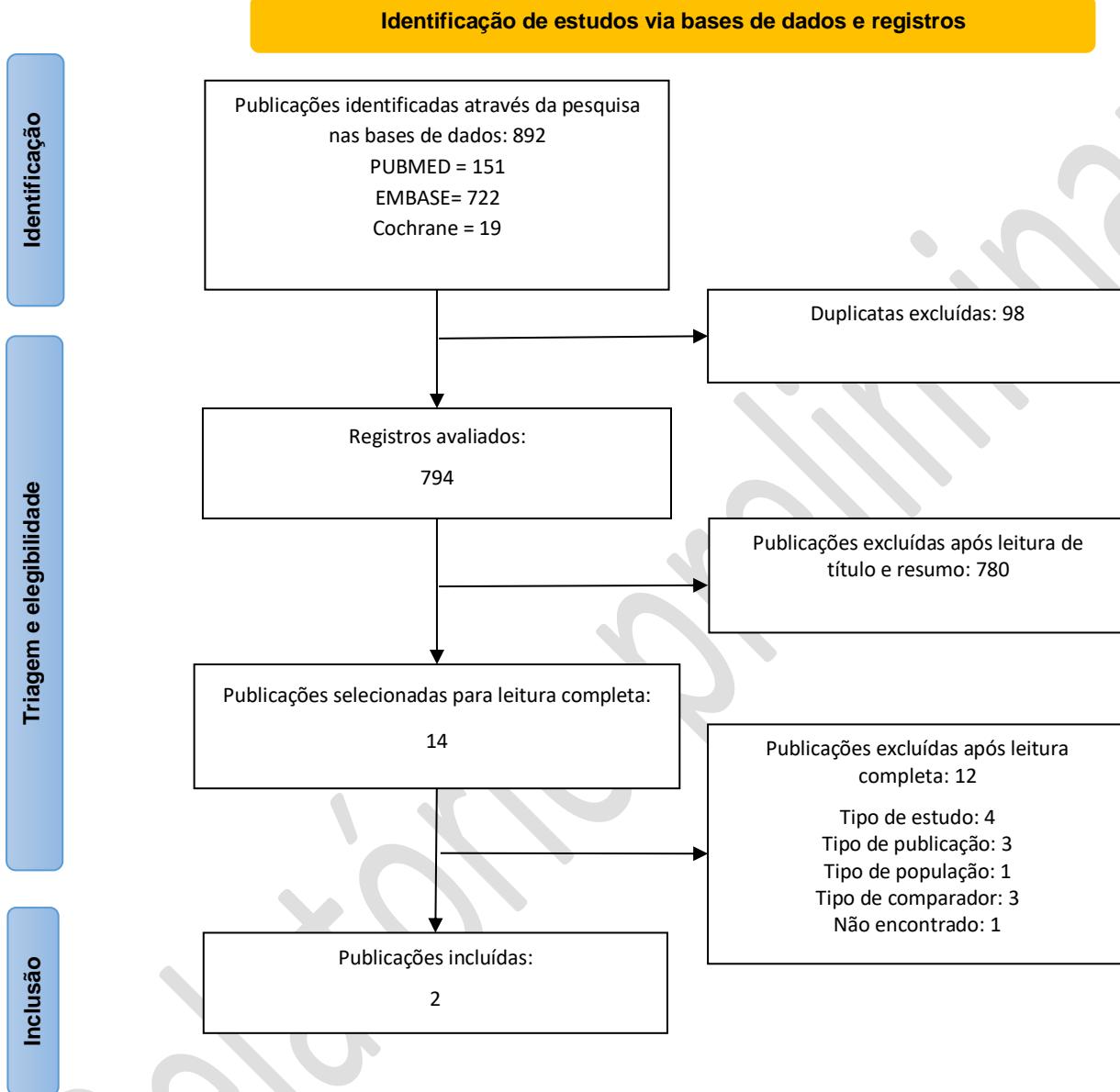


Fonte: Adaptado de Page et al., 2021⁷².

Valganciclovir oral

Foram recuperadas 892 publicações nas bases de dados consultadas (Quadro 15), restando 794 após remoção de duplicatas. Após a leitura de títulos e resumos, foram selecionados 14 estudos para a etapa de elegibilidade. Destes, um não estava disponível para leitura na íntegra. O estudo foi solicitado aos autores, porém sem retorno. Foram excluídos 12 estudos após a leitura na íntegra pelos motivos de tipo de publicação (n=3), comparador (n=3), população avaliada (n=1), tipo de estudo (n=4) e intervenção (n=3) (Figura 3).

Figura 3 - Diagrama de seleção de estudos (valganciclovir)

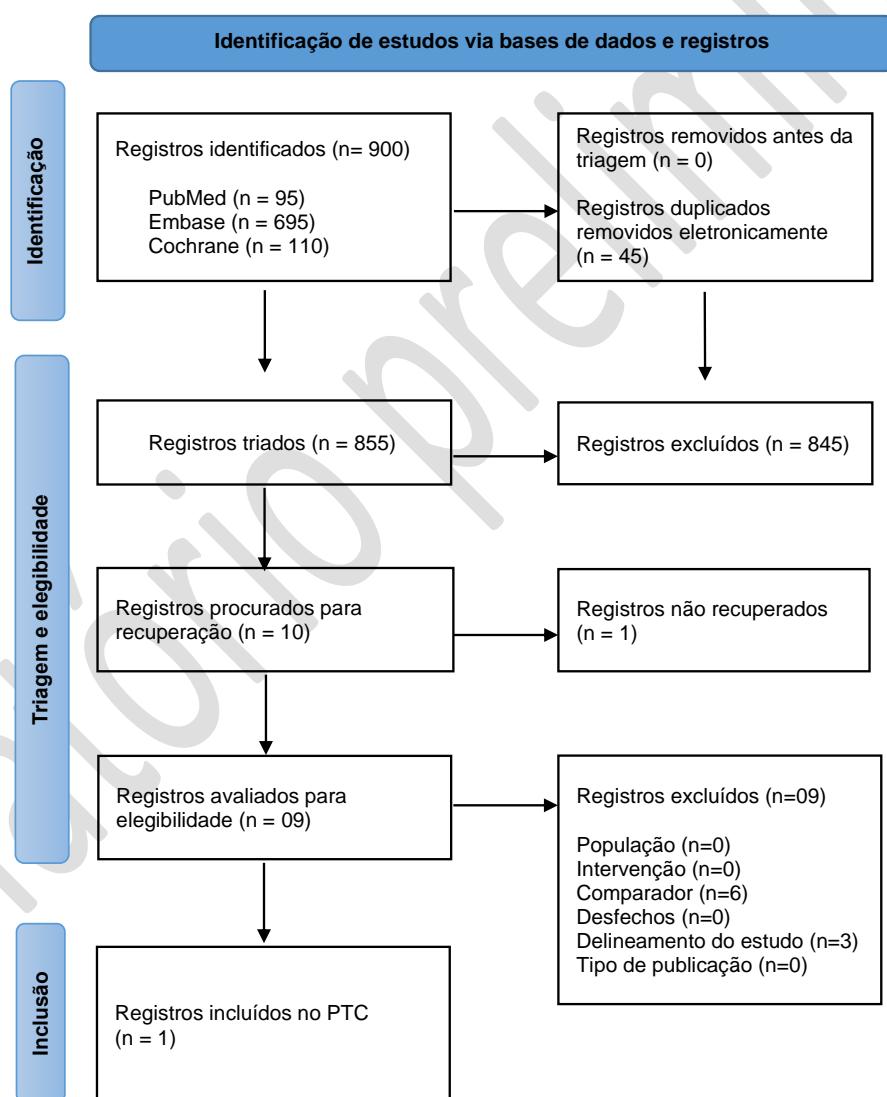


Fonte: Adaptado de Page et al., 2021⁷².

Valganciclovir oral vs ganciclovir intravenoso

Foram recuperadas 659 publicações nas bases de dados consultadas, restando 640 após remoção de duplicatas. Após a leitura de títulos e resumos, foram selecionados dez estudos para a etapa de elegibilidade. Um estudo não foi recuperado para leitura, este foi solicitado aos autores, porém sem retorno. Foram excluídos nove estudos após a leitura na íntegra pelos motivos de comparador (n=6) e tipo de estudo (n=3). Ao final, um estudo foi incluído. O procedimento de seleção foi registrado no fluxograma (Figura 4).

Figura 4 - Diagrama de seleção de estudos (valganciclovir oral vs ganciclovir intravenoso)



Fonte: Adaptado de Page et al., 2021⁷².

Caracterização dos estudos selecionados

Abaixo, nos Quadros 17Quadro 17, Quadro 18 18 e 19Quadro 19, serão apresentados e caracterizados os estudos selecionados para cada análise conduzida neste Relatório.

Ganciclovir intravenoso

Kotler et al. (1986)⁴⁶ conduziram uma coorte prospectiva de PVHA e infecção disseminada pelo CMV em um hospital norte-americano. Os autores definiram infecção disseminada como evidência histopatológica de dano em um órgão-alvo. O estudo comparou desfechos relacionados à infecção por CMV entre pacientes não tratados (n=11) e tratados com ganciclovir (indução: 2,5 mg/kg a cada oito horas. Após duas semanas, manutenção: 6 mg/kg cinco vezes por semana) (n=18). A idade média dos participantes tratados era 37 anos e dos pacientes não tratados, 39 anos. As manifestações da doença do CMV observadas nos participantes dos estudos foram colite, esofagite e retinite.

Holland et al. (1989)⁴⁷ realizaram uma coorte prospectiva composta por PVHA e retinopatia causada por CMV. Os participantes foram divididos entre os grupos tratados (n=24) e não-tratados (n=17) com ganciclovir (Indução: 7,5 a 10,0 mg/kg por dia em duas ou três doses diárias por 14 a 21 dias. Manutenção: 5,0 a 6,0 mg/kg em uma infusão diária, 3 a 7 dias por semana). Respectivamente, as idades médias dos integrantes dos grupos eram 36,7 anos e 34,1 anos.

Holland et al. (1992)⁴⁸ avaliaram progressão da retinite causada por CMV em PVHA tratadas (n=24) e não tratadas (n=17) com ganciclovir intravenoso por meio de uma coorte retrospectiva. Os autores avaliaram a mesma população da publicação anterior, porém detalhando as lesões quanto ao seu tamanho, localização e aparência.

Dieterich et al. (1993)⁴⁹ realizaram um estudo clínico randomizado duplo cego avaliando a eficácia do ganciclovir intravenoso para o tratamento de colite causada por CMV em PVHA. Os 62 participantes do estudo foram alocados nos grupos experimental (n=32), recebendo ganciclovir (5 mg/kg a cada 12 horas por 14 dias), e placebo (n=30). A média de idade dos participantes era 41,2 anos (intervalo 27-75 anos).

Quadro 17 - Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada (ganciclovir).

Autor, ano	Tipo de estudo	Critérios de inclusão	Características da população	Intervenção	Comparador	Desfechos avaliados
Kotler <i>et al.</i> (1986)	Coorte prospectiva	PVHA e infecção disseminada pelo CMV em um hospital norte-americano	<ul style="list-style-type: none"> • N= 29 pacientes • Idade média: 39 anos • Idade min e máx: Não apresenta a informação. Pelo relato, entende-se que são adultos 	Ganciclovir intravenoso (indução: 2,5 mg/kg/ dia cada 8 horas e manutenção: 6 mg/kg cinco vezes por semana)	Sem tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Redução na mortalidade/aumento na sobrevida; - Eventos adversos graves
Holland <i>et al.</i> (1989)	Coorte prospectiva	PVHA e retinopatia por CMV	<ul style="list-style-type: none"> • N = 41 • Idade média:36,7 anos • DP: 6,7 • Sexo masculino = 40 (99,9%) • Idade min e máx: aproximadamente 23,6 anos e 49,8 anos. 	Ganciclovir intravenoso (indução: 7,5 a 10 mg/kg a cada 8 horas e manutenção: 6,0 a 5,0 mg/kg/ dia, 3 a 7 dias por semana)	Sem tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da progressão da doença; - Tempo até a progressão
Holland <i>et al.</i> (1992)	Coorte retrospectiva	PVHA e retinopatia por CMV [mesma população de Holland <i>et al.</i> (1989)]	<ul style="list-style-type: none"> • N = 41 • Idade média:36,7 anos • DP: 6,7 • Idade min e máx: aproximadamente 23,6 anos e 49,8 anos. • Sexo masculino = 40 (99,9%) 	Ganciclovir intravenoso (indução: 2,5 mg/kg a cada 8 horas e manutenção: 6 mg/kg cinco vezes por semana)	Sem tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da progressão da doença;
Dieterich <i>et al.</i> (1993)	ECR	PVHA e colite com diarreia, febre ou perda de peso relacionada à CMV	<ul style="list-style-type: none"> • N = 62 • Idade média: 41,2 anos • Idade min e máx: 27-75 anos 	Ganciclovir intravenoso (indução: 2,5 mg/kg a cada 8 horas e manutenção: 6 mg/kg cinco vezes por semana)	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da progressão da doença; - Eventos adversos graves;

CMV: citomegalovírus; ECR: ensaio clínico randomizado; N: número de pacientes.

Fonte: Elaboração própria.

Valganciclovir oral

Foram incluídos dois ECR duplo-cego, controlados por placebo que avaliaram a eficácia e segurança do valganciclovir oral no tratamento PVHA adultas, soropositivos para CMV e/ou com presença de DNA do vírus CMV detectável no sangue. Ambos os estudos excluíram pacientes com doenças de órgão alvo (DOA) por CMV, como retinite ou esofagite. Este critério de exclusão caracteriza a evidência como de eficácia e segurança da profilaxia, já que os pacientes apresentavam sorologia e/ou DNA de CMV detectável, mas não apresentava a doença do CMV (Quadro 18).

Wohl et al. (2009)⁵⁰ conduziram um ECR, duplo cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia da terapia com valganciclovir na ocorrência de DOA por CMV em PVHA e baixa contagem de células CD4+. Pacientes elegíveis eram soropositivos para CMV (IgG), sem evidência de DOA por CMV e apresentando contagem de células CD4 < 100 céls/mm³ e RNA de HIV plasmático > 400 cópias/mL dentro de 30 dias antes do início do estudo. O estudo foi composto por três fases. Na primeira fase, os pacientes foram acompanhados quanto ao aparecimento de DNA de CMV avaliado por teste de PCR a cada oito semanas. Pacientes positivos ao DNA de CMV na primeira fase, foram elegíveis à fase 2, sendo randomizados 1:1 para receber valganciclovir 900 mg ou placebo, duas vezes ao dia. Os indivíduos que desenvolveram DOA por CMV durante as fases 1 ou 2 foram elegíveis à fase 3, aberta, e receberam valganciclovir.

Foram incluídos 338 pacientes na etapa 1 e foram acompanhados, em média, durante 81 semanas. Destes, 68 foram positivos para DNA de CMV, mas apenas 47 entraram para a fase 2, sendo randomizados de forma que 24 pacientes foram tratados com valganciclovir e 23 com placebo. A idade mediana era de 46 anos, e a mediana da contagem de CD4 era 12 céls/mm³. A mediana no acompanhamento durante a fase 2 foi de 54,7 semanas. A maior parte dos pacientes tinha Aids avançada.

O esquema de tratamento foi 900 mg de valganciclovir oral, duas vezes ao dia por três semanas (terapia de indução), seguido de 900 mg uma vez ao dia (terapia de manutenção). A dose de manutenção original, após 9 semanas, era de 450 mg/dia, porém, de acordo com os autores, estudos farmacocinéticos que comparavam a biodisponibilidade do valganciclovir com a do ganciclovir, mostraram a necessidade do aumento de dose. Os primeiros 13 dos 24 indivíduos randomizados para valganciclovir iniciaram terapia de manutenção com 450 mg/dia. Destes 13, seis tiveram a dose de valganciclovir aumentada para 900 mg diárias após alteração do protocolo. O restante completou o estudo antes das informações sobre a biodisponibilidade.

O desfecho primário do estudo foi o tempo para ocorrer e incidência cumulativa de DOA por CMV entre os indivíduos randomizados para valganciclovir versus placebo na fase 2. A doença de órgão alvo por CMV foi avaliada como confirmada ou provável definidas por critérios clínicos pré-estabelecidos. A doença de órgão alvo incluiu quadros de retinite, esofagite, gastroenterite, colite, proctite, pneumonia, encefalite, em que estes diagnósticos foram realizados conforme critérios definidos na publicação.

Hunt et al. (2011)⁵¹ conduziram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para determinar se a replicação assintomática do CMV contribui para a ativação imune em pacientes com infecção por HIV

tratada e comparar a eficácia e segurança entre a terapia com valganciclovir e placebo. Pacientes elegíveis eram soropositivos para CMV, deveriam estar em terapia antirretroviral estável há no mínimo seis meses e apresentar contagem de células T CD4 + inferior a 350 céls/mm³ por um ano ou mais.

Foram identificados 60 pacientes inicialmente, entretanto três recusaram participar do estudo e 27 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, sendo incluídos 30 pacientes. A idade mediana dos indivíduos incluídos era de 49 anos (intervalo interquartil: 44 e 56), 93% eram do sexo masculino e estavam em terapia antirretroviral com duração mediana de 27 meses (intervalo interquartil: 18 e 38). A maioria dos pacientes apresentava contagem de células CD4 inferior a 200 céls/mm³.

Os participantes foram randomizados de modo estratificado considerando os níveis de RNA do HIV no plasma (< 75 versus ≥ 75 cópias/mL), sendo alocados similarmente entre os grupos. Dentre os 30 pacientes randomizados, 14 foram tratados com valganciclovir e 16 com placebo. O esquema posológico das intervenções foi 900 mg/dia de valganciclovir ou placebo por oito semanas, seguido por um período adicional de observação de quatro semanas.

O desfecho primário avaliou a alteração na porcentagem de células T CD8 + ativadas (CD38+ HLA-DR+) na semana 8 do estudo. Outros desfechos avaliados foram alterações nos níveis de DNA de espécies de herpesvírus incluindo o CMV, alterações na ativação de células T e em biomarcadores solúveis no plasma, variação nas contagens de células T CD4 + e nos níveis de RNA do HIV no plasma e ocorrência de eventos adversos.

Quadro 18 - Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada (valganciclovir)

Autor, ano	Tipo de estudo	Critérios de inclusão	Características da população	Intervenção	Comparador	Tempo de acompanhamento	Desfechos avaliados
Wohl et al., 2009 ⁵⁰	ECR, duplo cego, controlado por placebo	Indivíduos soropositivos (IgG) para CMV, sem evidência de doença de órgão-alvo por CMV e contagem de células CD4 < 100 céls/mm ³ e HIV RNA plasmático > 400 cópias/mL em 30 dias antes da entrada	Fase 2* • N= 47 pacientes • Idade mediana: 46 anos Idade min e máx: Não apresenta a informação. Pelo relato, entende-se que são adultos [<i>"Adverse events were graded according to the National Institutes of Health (NIH) Division of AIDS Table for Grading Adult Adverse Experiences"</i>]. • Sexo masculino: 93,6%; • Mediana CD4: 12 céls/mm ³	• Fase de indução: 900 mg, 2x/dia, de valganciclovir (N=24) ou placebo (N=23) oral durante 3 semanas. • Fase de manutenção original: 900 mg/dia de valganciclovir por 9 semanas e depois 450 mg/dia (N=6). • Fase de manutenção alterada**: 900 mg/dia de valganciclovir.	Placebo	54,7 semanas	-Redução da mortalidade -Ocorrência de doenças de órgão alvo por CMV -Eventos adversos
Hunt et al., 2011 ⁵¹	ECR duplo cego controlado por placebo	Pacientes adultos soropositivos para CMV com infecção crônica por HIV que receberam um regime TARV estável por pelo menos 6 meses e com contagens de células CD4 < 350 céls/mm ³ por ≥ 1 ano	• N=30 pacientes • Idade mediana: 49 anos • Idade min e máx: 43-59 • Sexo masculino: 93% • Média CD4: < 200 céls/mm ³	• Valganciclovir 900 mg/dia (N= 14) ou placebo (N= 16) por 8 semanas, seguido por um período adicional de observação de 4 semanas.	Placebo	Não reportado	-Redução da carga viral de CMV -Eventos adversos graves

CMV: citomegalovírus; CMV-R: retinite por citomegalovírus; N: número de pacientes; TARV: terapia antirretroviral.

*Características dos pacientes elegíveis à fase 2, randomizados 1:1 para placebo e valganciclovir. Apenas pacientes com DNA de CMV detectável foram randomizados para o tratamento.

**Fase de manutenção com esquema posológico definido pelos pesquisadores após publicação de resultados de farmacocinética.

Fonte: Elaboração própria.

Valganciclovir oral vs ganciclovir intravenoso

Martin et al. (2002)³⁸, por meio de um ECR, com randomização 1:1, investigou a eficácia e segurança do valganciclovir oral em comparação com o ganciclovir intravenoso no tratamento de 160 adultos portadores do vírus HIV, soropositivos para CMV, e que apresentavam DOA por CMV, especificamente retinite. Os critérios de inelegibilidade foram estabelecidos para pacientes com histórico prévio de tratamento para retinite por CMV ou com terapia sistêmica anti-CMV nos três meses anteriores à randomização. Após a randomização 1:1, os participantes foram distribuídos em dois grupos distintos. O primeiro grupo recebeu valganciclovir na dose de 900 mg a cada 12 horas durante três semanas (terapia de indução), seguido por 900 mg uma vez ao dia por uma semana (manutenção). O segundo grupo foi tratado com ganciclovir na dose de 5 mg/kg duas vezes ao dia durante três semanas (terapia de indução), seguido por 5 mg/kg uma vez ao dia por uma semana (manutenção). A terapia antirretroviral (ARV) foi mantida ao longo do estudo. A avaliação oftalmológica foi realizada para caracterizar a linha de base da população, e na segunda e quarta semanas, incluiu a determinação da acuidade visual com o uso do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*. As avaliações laboratoriais foram realizadas na linha de base, seguido por semanalmente durante quatro semanas (Quadro 19).

O desfecho primário avaliado foi a progressão da retinite durante as primeiras quatro semanas de tratamento, determinada por meio de fotografia da retina. A progressão da retinite foi definida como o aumento da borda da lesão em pelo menos 750 µm ou o desenvolvimento de uma nova área de CMV com pelo menos 750 µm. Os desfechos secundários incluíram a resposta satisfatória ao tratamento nas primeiras quatro semanas. A resposta satisfatória foi definida como a ausência de lesões com borda em 1.500 µm ou a não ocorrência de desenvolvimento de uma nova lesão entre a primeira semana e a quarta semana. Ou ainda, a ausência de lesões com 750 µm ou mais entre a segunda semana e a quarta semana. Outros desfechos secundários contemplaram o tempo até a progressão da retinite, eventos adversos e a redução na carga viral de CMV.

Quadro 19 - Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada (valganciclovir oral vs ganciclovir intravenoso).

Autor, ano	Tipo de estudo	Critérios de inclusão	Características da população	Intervenção	Comparador	Tempo de tratamento	Desfechos avaliados
Martin, 2002	ECR	Indivíduos adultos no estágio de Aids e recém diagnosticados com retinite causada por citomegalovírus. Sem tratamento prévio para CMV nos últimos 3 meses ou com retinite superior a 1.500 µm	<ul style="list-style-type: none"> • N = 160 pacientes • Idade mediana: 37,8 anos • DP: 7,3 • Idade min e máx: aproximadamente 22 – 53,4 anos [<i>"The study patients were adults with AIDS and newly diagnosed cytomegalovirus retinitis."</i>] • Sexo masculino (90,5%) • Mediana CD4: ≥ 20 • CMV quantitativo PCR em plasma (mediana) $\cong 3,4$ 	<p>Valganciclovir 450 mg (oral)</p> <p>Fase de indução: 900 mg 12/12 horas por 3 semanas</p> <p>Fase manutenção: 900 mg 1x ao dia por 1 semana</p> <p>Acompanhados por 376 dias</p>	<p>Ganciclovir 5 mg/kg intravenoso</p> <p>Fase de indução: 5 mg/ Kg 12/12 horas por 3 semanas.</p> <p>Fase de manutenção: 5 mg/Kg 1x ao dia por uma semana.</p> <p>Acompanhados por 419 dias</p>	4 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - Progressão da retinite. - Resposta satisfatória a terapia de indução; - Tempo até a progressão da retinite; - Eventos adversos; - Presença de doença por CMV extraocular.

CMV: citomegalovírus; ECR: ensaio clínico randomizado; PCR: Reação em Cadeia da Polimerase; N: número de pacientes.

Fonte: Elaboração própria.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

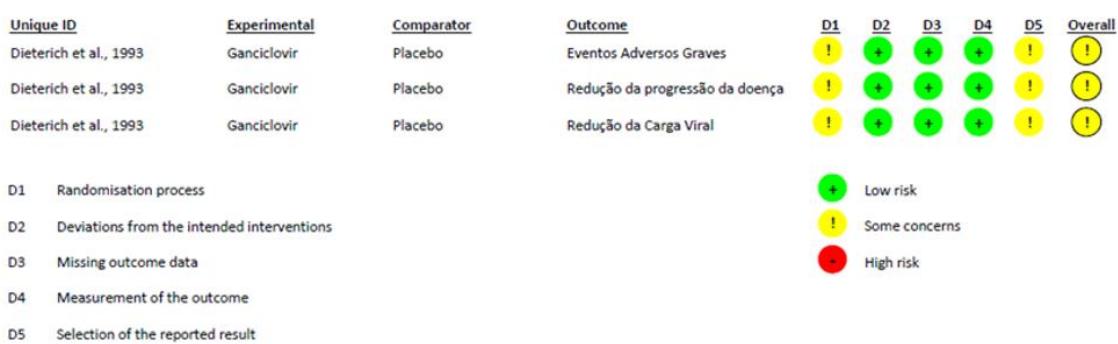
Avaliação dos estudos incluídos (*ganciclovir intravenoso*)

A análise do risco de viés do estudo clínico randomizado foi realizada utilizando a ferramenta RoB 2. Os desfechos do estudo apresentaram pontos críticos quanto a sua qualidade metodológica (Figura 5).

A avaliação do domínio relacionado ao processo de randomização demonstrou que o estudo apenas citou a execução deste processo, mas não foram divulgados detalhes a respeito de como a randomização foi conduzida.

Foram identificados viés de relato no estudo, uma vez que não possuía protocolo publicado. Assim, foi inviável verificar se os dados provindos das análises estavam de acordo com um plano de análise especificado previamente.

Figura 5 - Análise de risco de viés do estudo clínico randomizado – RoB 2 (*ganciclovir intravenoso*)



Fonte: Elaboração própria.

SÍNTSEZ DOS RESULTADOS

Avaliação dos estudos incluídos (*valganciclovir oral*)

A análise do risco de viés do estudo clínico randomizado foi realizada utilizando a ferramenta RoB 2. Os desfechos do estudo apresentaram pontos críticos quanto a sua qualidade metodológica.

O estudo de Hunt et al. (2011)⁵¹ não apresentou preocupação considerável quanto ao risco de viés em ambos os desfechos reportados (eventos adversos graves e detecção da carga viral de CMV). Entretanto o estudo de Wohl et al. (2009)⁵⁰ foi avaliado com alto risco de viés nos três desfechos reportados. As principais preocupações estão relacionadas ao desvio de protocolo de tratamento realizada apenas no grupo intervenção com valganciclovir. Os autores justificam a

alteração no esquema posológico em razão da publicação dos resultados de farmacocinética do medicamento. O resultado a análise do risco de viés pelo RoB 2.0 dos ECRs incluídos está apresentado na Figura 6 a seguir.

Figura 6 - Análise de risco de viés do estudo clínico randomizado – RoB 2 (valganciclovir oral)



Fonte: Elaboração própria

Avaliação dos estudos incluídos (valganciclovir oral vs ganciclovir intravenoso)

Em geral, o estudo de Martin et al. (2002)³⁸ foi considerado com baixo risco de viés. No estudo, não foi possível realizar o cegamento dos participantes uma vez que a forma farmacêutica da intervenção e comparador eram diferentes. Apesar do não cegamento, a avaliação dos desfechos propostos não foi prejudicada e os métodos foram considerados adequados. A análise geral do risco de viés encontra-se disposta na figura abaixo.

Figura 7 - Avaliação do risco de viés - ROB 2.0 (valganciclovir vs ganciclovir)



Fonte: Elaboração própria.

Análise de risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados

A análise de risco de viés dos estudos observacionais incluídos foi realizada com a ferramenta ROBINS-I. Todos os estudos avaliados apresentaram risco geral de viés grave, pois não foram identificados procedimentos para controlar todos os domínios de confundimento importantes (Figura 8).

Foi identificado risco de viés na classificação das intervenções, pois os pacientes poderiam ter sido designados para cada uma das intervenções a partir de características relacionadas à gravidade dos mesmos. Além disso, foi relatada falta de dados em alguns estudos que poderiam influenciar no resultado do desfecho. Foi identificado risco de viés sério para aqueles desfechos onde a falta de cegamento do avaliador poderia influenciar na avaliação. Alguns estudos apresentaram viés quanto à seleção do resultado relatado.

Figura 8 - Análise do risco de viés em estudos observacionais (ganciclovir intravenoso)

Fonte: Elaboração própria.

Efeitos desejáveis da tecnologia

Nesta sessão, os resultados acerca dos desfechos avaliados serão apresentados separadamente para cada medicamento, correspondendo a cada pergunta PICO deste Relatório.

Desfecho	Estudo	Viés devido à confusão	Viés na seleção dos participantes para o estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Viés devido à falta de dados	Viés na mensuração dos desfechos	Viés na seleção do resultado relatado	Viés geral
Redução na mortalidade/Aumento da sobrevida	Kotler et al., 1986	Sério	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério
Redução da Progressão da doença	Holland et al., 1989	Sério	Baixo	Sério	Baixo	Moderado	Sério	Sério	Sério
	Holland et al., 1992	Sério	Baixo	Sério	Baixo	Moderado	Sério	Sério	Sério
Tempo até a progressão	Holland et al., 1992	Sério	Baixo	Sério	Baixo	Moderado	Sério	Sério	Sério
Eventos Adverso Graves	Kotler et al., 1986	Sério	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério

Ganciclovir intravenoso

Redução na mortalidade/ aumento na sobrevida

Kotler et al. (1986)⁴⁶ avaliaram a sobrevida em ambos os grupos, tratados e não tratados. O tratamento com o ganciclovir demonstrou efeitos benéficos de ganho de sobrevida em relação ao grupo não tratado ($p=0.001$). O tempo médio em dias da sobrevida do grupo não tratado com ganciclovir foi 53 dias, enquanto no grupo tratado com ganciclovir foi de 162 ($p<0.005$). Especificamente para os pacientes com colite, a sobrevida observada foi de 167 dias ($p<0,02$). Dentre algumas constatações do estudo, verificou-se que existe correlação direta entre a concentração de albumina sérica e a taxa de mortalidade entre os tratados com ganciclovir ($p=0,051$).

Redução da progressão da doença

Holland et al. (1989)⁴⁷ avaliaram a progressão da retinite causada por CMV a partir de três aspectos: aparecimento de novas lesões na retina, aumento das lesões pré-existentes e alterações na opacificação das bordas das lesões. Os

parâmetros de progressão foram avaliados por dois grupos de avaliadores, um com cegamento e outro sem cegamento. Os avaliadores sem cegamento verificaram sinais de progressão em 8 (33%) dos 24 indivíduos tratados e em 16 (94%) indivíduos entre os 17 não tratados ($p<0,001$). Para os avaliadores com cegamento, a progressão no grupo tratado ocorreu em 10 (43%) indivíduos dentre os 23 avaliados comparado a 16 (94%) indivíduos entre os 17 não tratados ($p=0,001$). A diferença entre os dois grupos estudados foi estatisticamente significativa, predizendo que o grupo tratado apresentou menor progressão da doença. Além disso, foram verificadas reduções nos sinais de progressão apenas entre aqueles indivíduos que foram tratados com ganciclovir: 11 indivíduos identificados pelos avaliadores sem cegamento e 11 identificados pelos avaliadores com cegamento.

Holland et al. (1992)⁴⁸ analisaram a progressão da doença, que foi considerada como o aparecimento de novas lesões ou aumento da região da lesão preexistente entre as pessoas tratadas com ganciclovir e os não tratados. Não houve diferença significativa entre a taxa de progressão das lesões em relação aos dois grupos, ganciclovir e não tratados, para a região anterior dos olhos (taxa de progressão, 91,3 versus 96,7, $p= 0,67$, respectivamente) e posterior (taxa de progressão, 27,9 versus 62,5, $p= 0,62$, respectivamente).

Dieterich et al. (1993)⁴⁹ relataram a redução da progressão da doença de acordo com o escore de colite, avaliado pelo estudo macroscópico e histológico entre o grupo de tratamento e o grupo placebo. De acordo com o escore, os grupos ganciclovir e placebo no início do estudo não mostraram diferença estatisticamente significativa, no entanto, no dia 14 do estudo, houve melhora significativa nos escores de colonoscopia no grupo ganciclovir em comparação com o grupo placebo ($p=0,028$). Dos 32 pacientes tratados com ganciclovir, 20 (62,5%) foram considerados como tendo sucesso no tratamento versus 11 (36,7%) dos 30 pacientes do grupo placebos ($p=0,042$).

Tempo até a progressão

Holland et al. (1989)⁴⁷ A mediana de dias entre a linha de base e a progressão da doença no grupo tratado e no não tratado foi calculada, verificando-se um período de 22 dias (intervalo 8 a 51) e 25 dias (intervalo 7 a 41), respectivamente. Não foi realizada análise estatística para esse desfecho.

Redução da carga viral de CMV

Embora esse desfecho esteja definido nos critérios de elegibilidade desta revisão sistemática, não foram identificados relatos a respeito da carga viral dos participantes dos estudos incluídos.

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Eventos adversos graves

Kotler et al. (1986)⁴⁶, relataram que o uso do ganciclovir foi suspenso temporariamente em casos graves. Apenas dois indivíduos do estudo desenvolveram neutropenia, mas de forma reversível. As mortes relatadas no estudo não apresentaram relação com o uso do medicamento, foram associadas a causas de sepse bacteriana, doença neurológica grave e progressiva, infecção micobacteriana progressiva e anemia grave.

Dieterich et al. (1993)⁴⁹, não descreveram os eventos adversos nem os classificaram de acordo com a gravidade. Porém, relataram que no grupo ganciclovir houve um aumento de 15% a 20% na neutropenia, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa, visto que no grupo placebo foi de 10% ($p=0,228$).

Valganciclovir oral

Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução na mortalidade/ aumento na sobrevida

No ECR de **Wohl et al. (2009)**⁵⁰, após o início do tratamento, 7 mortes (29,2%) ocorreram no grupo valganciclovir e 8 (34,8%) mortes no grupo placebo, porém não foram calculadas medidas estatísticas de diferença de mortalidade entre os grupos. A maioria dos óbitos foi relacionada a infecções não causadas pelo CMV, tais como complicações da Aids (40%), infecções bacterianas (20%) e falência hepática e lúpus associados à Aids.

Ocorrência de doença de órgãos-alvo por CMV

Wohl et al. (2009)⁵⁰ reportaram, que após o início do tratamento, a doença de órgão final foi diagnosticada em quatro pacientes com valganciclovir oral e em seis pacientes no grupo placebo. A análise de incidência cumulativa demonstrou HR de 0,5 ($p=0,29$), não sendo estatisticamente significativa.

Redução da carga viral de CMV

A avaliação de material genético de CMV na saliva, plasma seminal ou plasma sanguíneo na linha de base reportada por **Hunt et al. (2011)**⁵¹ foi positiva em 44% dos pacientes do grupo placebo e 36% no grupo valganciclovir. Ao final do estudo, não houve variação da carga viral de CMV no grupo placebo, ao passo que nenhum dos pacientes tratados com valganciclovir apresentou positividade de CMV nos materiais clínicos até 4 semanas após interrupção do tratamento. A diferença da redução da carga viral de CMV entre valganciclovir e placebo foi estatisticamente significativa ($p=0,007$).

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos graves

Os estudos incluídos reportaram que não houve eventos adversos graves ou alterações hematológicas significativas^{50,51}. No estudo de Hunt et al. (2011)⁵¹, um paciente do grupo placebo apresentou insuficiência cardíaca congestiva (evento adverso grau III).

Valganciclovir oral vs ganciclovir intravenoso

Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução na progressão da doença

A avaliação de progressão da retinite ocorreu da primeira à quarta semana de acompanhamento e incluiu 70 pacientes em uso de ganciclovir intravenoso e 71 pacientes em uso de valganciclovir oral. A progressão da doença ocorreu em 10% dos pacientes em uso de ganciclovir (7 de 70) e em 9,9% dos pacientes em uso de valganciclovir (7 de 71), apresentando uma diferença proporcional de 0,1% (IC de 95%: -9,7 a 10,0).

Resposta satisfatória a terapia de indução

A resposta satisfatória a terapia de indução foi avaliada em 61 pacientes em uso de ganciclovir e 64 pacientes em uso de valganciclovir por meio de fotografia retinal. A resposta satisfatória foi alcançada em 47 de 61 pacientes em uso do ganciclovir (77,0%) e 46 de 64 pacientes em uso de valganciclovir (71,9%), apresentando uma diferença de 5,2% (IC de 95%: -20,4 a 10,1).

Tempo até a progressão

Para os pacientes em uso de ganciclovir, o tempo até a progressão da retinite foi de 125 dias e 160 dias para o grupo em uso de valganciclovir. O risco de progressão foi considerado a partir da comparação entre valganciclovir e ganciclovir, apresentando ao final um HR: 0,9 (IC de 95%: 0,58 a 1,38).

Redução da carga viral de CMV

A viremia do CMV foi avaliada utilizando o método quantitativo de PCR, sendo positiva na linha de base para 51% (39 de 76 pacientes) no grupo tratado com ganciclovir e em 40% no grupo tratado com valganciclovir (31 de 77 pacientes) ($p=0,17$). Através do PCR quantitativo, o logaritmo médio do DNA viral do CMV na linha de base foi de 3,4 no grupo ganciclovir e 3,6 no grupo valganciclovir. Após quatro semanas de tratamento, a viremia persistiu em 2 de 70 pacientes no grupo ganciclovir (3%) e em 3 de 71 pacientes no grupo valganciclovir (4%).

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Durante o ECR, a diarreia foi o evento adverso mais comum entre os pacientes em uso de valganciclovir, quando comparado ao ganciclovir, 19% e 10% respectivamente ($p=0,11$). Eventos adversos relacionados ao catéter intravenoso foram observados em 9% do grupo ganciclovir. A neutropenia, foi similar entre os dois grupos, 14% valganciclovir e 13% ganciclovir. Considerando a fase de extensão do estudo, a neutrofilia, classificada como contagem inferior a 500 células/mm³, foi identificada em 24% dos participantes. Cerca de sete eventos de deslocamento da retina foram observados nas primeiras quatro semanas de tratamento, destes, 5 são pacientes do grupo ganciclovir e 2 pacientes do grupo valganciclovir. Durante todo o estudo, 19% dos pacientes (30 de 158) apresentaram deslocamento de retina. Ao final, foram identificadas duas mortes (uma em cada grupo), de causas não relatadas.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com objetivo de avaliar a qualidade da evidência, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group*⁵². Os desfechos foram avaliados e graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa certeza da evidência.

Ganciclovir intravenoso

Nenhum desfecho avaliado apresentou nível de certeza alto, sendo que o maior nível observado foi o moderado e se referia aos desfechos redução da progressão da doença e eventos adversos graves. Os demais desfechos analisados apresentaram nível baixo de certeza devido a alguns riscos de vieses presentes em sua metodologia. Os resultados da avaliação encontram-se na Tabela 8.

Valganciclovir oral

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Para os desfechos críticos de redução da mortalidade e ocorrência de DOA por CMV, a certeza na evidência foi muito baixa, com graves limitações relacionadas ao risco de viés e imprecisão. Também foi identificada a presença de evidência indireta já que os estudos não avaliaram PVHA de faixa etária pediátrica. Além disso, os critérios de elegibilidade de pacientes nos estudos caracterizam profilaxia (presença de vírus ou sorologia positiva antes do desenvolvimento da doença), não havendo evidências para tratamento da doença por CMV instalada.

Para os desfechos de redução da carga viral de CMV e segurança avaliada pela ocorrência de eventos adversos graves, considerados importantes, a certeza na evidência foi baixa. A Tabela 9 a seguir apresenta a avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE para valganciclovir comparado ao placebo para tratamento de CMV em pacientes adultos e pediátricos imunossuprimidos pelo HIV.

Valganciclovir oral vs ganciclovir intravenoso

Em geral, a certeza na evidência foi alta para todos os desfechos avaliados. Para esta avaliação considerou-se apenas o estudo disponível na análise comparativa, que foi considerado adequado e não grave para os requisitos da certeza na evidência. A avaliação encontra-se disposta na

Tabela 10.

Tabela 8 - Avaliação de certeza da evidência (GRADE) para ganciclovir

Avaliação da certeza							Descrição narrativa dos desfechos	Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros			
Redução na mortalidade/aumento na sobrevida									
1	estudos observacionais	muito sério ^a	não sério	não sério	não sério	nenhum	O tratamento com o ganciclovir demonstrou efeitos benéficos de ganho de sobrevida em relação ao grupo não tratado ($p=0.001$). O tempo médio em dias da sobrevida do grupo não tratado com ganciclovir foi 53 dias, enquanto no grupo tratado com ganciclovir foi de 162 ($p<0.005$). Porém o estudo continha risco de viés sério.	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Redução na progressão da doença									
2	estudos observacionais	muito sério ^b	não sério	não sério	não sério	nenhum	Holland et al. (1989): Os avaliadores sem cegamento verificaram sinais de progressão em 8 (33%) dos 24 indivíduos tratados e em 16 (94%) indivíduos entre os 17 não tratados ($p<0,001$). Para os avaliadores com cegamento, a progressão no grupo tratado ocorreu em 10 (43%) indivíduos dentre os 23 avaliados comparado a 16 (94%) indivíduos entre os 17 não tratados ($p=0,001$). Holland et al. (1992): diferença significativa entre a taxa de progressão das lesões em relação aos dois grupos, ganciclovir e não tratados, para a região anterior dos olhos (Taxa de progressão, 91,3 versus 96,7, pvalor= 0,67, respectivamente) e posterior (Taxa de progressão, 27,9 versus 62,5, pvalor= 0,62, respectivamente).	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Redução na progressão da doença									
1	estudos clínicos randomizados	sério ^c	não sério	não sério	não sério	nenhum	De acordo com o escore, os grupos ganciclovir e placebo no início do estudo não mostraram diferença estatisticamente significativa, no entanto, no dia 14 do estudo, houve uma melhora significativa nos escores de colonoscopia no grupo ganciclovir em comparação com o grupo placebo ($P = 0,028$). Dos 32 pacientes tratados com ganciclovir, 20 (62,5%) foram considerados como tendo sucesso no tratamento versus 11 (36,7%) dos 30 pacientes do grupo placebos ($P = 0,042$).	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Tempo até progressão									
2	estudos observacionais	muito sério ^a	não sério	não sério	não sério	nenhum	<p>Holland et al. (1989): Foi analisado a mediana de dias entre o <i>baseline</i> e a progressão da doença do grupo tratado e do não tratado e foi verificado um período de 22 (intervalo 8 a 51 dias) e 25 dias (intervalo 7 a 41 dia, respectivamente).</p> <p>Holland et al. (1992): O tempo até a progressão deste estudo foi considerado pela duração do estudo, pois buscou avaliar o perfil da progressão no grupo tratado com ganciclovir e no grupo não tratado. Assim, o tempo de acompanhamento mediano no grupo tratado com ganciclovir foi de 23,5 dias (variação de 13 a 105 dias) e a mediana do período de acompanhamento do grupo não tratado foi de 28 dias (variação de 6 a 161 dias).</p>	⊕⊕○○ Baixa	
Eventos Adversos Graves									
1	estudos observacionais	muito sério ^a	não sério	não sério	não sério	nenhum	O uso do ganciclovir foi suspenso temporariamente em casos graves. Apenas dois indivíduos do estudo desenvolveram neutropenia, mas de forma reversível. As mortes relatadas no estudo não apresentaram relação com o uso do medicamento, foram associadas a causas de sepse bacteriana, doença neurológica grave e progressiva, infecção micobacteriana progressiva e anemia grave.	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Eventos Adversos Graves									
1	estudos clínicos randomizados	sério ^c	não sério	não sério	não sério	nenhum	Não descreveram os efeitos adversos ou os classificaram de acordo com a gravidade. Porém relataram que no grupo ganciclovir houve um aumento de 15% a 20% na neutropenia, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa, visto que no grupo placebo foi de 10% ($P = 0,228$).	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Explicações

- a. Estudo possui risco de viés crítico relacionado ao domínio de fatores de confundimento
- b. Estudos possuem risco de viés crítico relacionado ao domínio de fatores de confundimento, classificação das intervenções e mensuração dos desfechos
- c. Estudo possui algumas preocupações quanto ao risco de viés.

Tabela 9 - Avaliação de certeza da evidência (GRADE) para Valganciclovir

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância	
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Valganciclovir	Placebo ou nenhum tratamento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Mortalidade/sobrevida (avaliado com: Mortes ocorridas na fase 2 do estudo (tratamento))													
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^{b,c}	grave ^d	nenhum	7/24 (29,2%)	8/23 (34,8%)	RR 0,84 (0,36 para 1,94)	6 menos por 100 (de 22 menos para 33 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO	
Ocorrência de doenças de órgão-alvo por CMV (seguimento: mediana 54,7 semanas)													
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^{b,c}	grave ^d	nenhum	4/24 (16,7%)	6/23 (26,1%)	RR 0,64 (0,21 para 1,97)	9 menos por 100 (de 21 menos para 25 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO	
Redução da carga viral de CMV (seguimento: 4 semanas; avaliado com: DNA de CMV negativo)													
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^{b,c}	grave ^d	nenhum	5/5 (100,0%)	0/7 (0,0%)	A diferença da redução da carga viral de CMV entre valganciclovir e placebo foi estatisticamente significativa ($p=0,007$).			⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Valganciclovir	Placebo ou nenhum tratamento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos graves												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^{b,c}	grave ^d	nenhum	Os estudos incluídos reportaram que não houve eventos adversos graves ou alterações hematológicas significativas.				⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

IC: Intervalo de Confiança; RR: Risco Relativo estimado, não reportado nos estudos

Explicações

- a. O estudo apresentou alto risco de viés pelo RoB 2.0 principalmente relacionado ao desvio das intervenções pretendidas e perda de acompanhamento.
- b. Os estudos avaliaram PVHA, com sorologia e/ou detecção de CMV sem doença por CMV. Assim, há evidência indireta considerando a população deste PTC que são PVHA adultas ou de faixa etária pediátrica.
- c. Os critérios de elegibilidade de pacientes nos estudos caracterizam profilaxia (presença de vírus ou sorologia positiva antes do desenvolvimento da doença). Não há evidências para tratamento da doença por CMV instalada.
- d. Resultados foram reportados apenas como número absoluto de eventos. As estimativas de RR e IC95% calculadas a partir destes dados apresentaram grande imprecisão, especialmente pela raridade dos eventos considerando o tempo de acompanhamento e o tamanho amostral dos estudos.

Tabela 10 - Avaliação de certeza da evidência (GRADE) para análise comparativa entre valganciclovir e ganciclovir

Nº dos estudos	Delinamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Valganciclovir oral	Ganciclovir intravenoso	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Redução na progressão da doença (seguimento: 4 semanas; avaliado com: determinada por meio de fotografia da retina. A progressão da retinite foi definida como o aumento da borda da lesão em pelo menos 750 µm ou o desenvolvimento de uma nova área de CMV com pelo menos 750 µm)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	7/71 (9,9%)	7/70 (10,0%)	não estimável		⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Resposta satisfatória a terapia de indução (seguimento: 4 semanas; avaliado com: A resposta satisfatória foi definida como a ausência de lesões com borda em 1.500 µm ou a não ocorrência de desenvolvimento de uma nova lesão entre a primeira semana e a quarta semana. Ou ainda, a ausência de lesões com 750 µm ou mais entre a segunda semana e a quarta semana)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	64/71 (90,1%)	61/70 (87,1%)	não estimável		⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Tempo até a progressão												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	72 participantes	74 participantes	HR 0,90 (0,58 para 1,38) [Tempo até a progressão]	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
							-	0,0%		- por 1.000 (de -- para --)		
Eventos adversos (seguimento: 4 semanas; avaliado com: Proporção de eventos adversos identificados ao longo do estudo)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	40/80 (50,0%)	55/80 (68,8%)	não estimável		⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Redução da carga viral de CMV (seguimento: 4 semanas; avaliado com: Avaliada utilizando o método quantitativo de PCR)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	3/71 (4,2%)	2/70 (2,9%)	não estimável		⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Evidência complementar

Durante a busca por evidências e a seleção de estudos, foi identificado um estudo conduzido por Mattioni et al. (2015)⁵³ que avaliou a eficácia e segurança da terapia preemptiva anti-CMV em PVHIV com viremia por CMV. Neste estudo observacional e retrospectivo, 71 pacientes foram acompanhados, sendo 55 sem terapia preemptiva anti-CMV e 16 em uso dessa terapia. Dentre os pacientes em terapia preemptiva anti-CMV, 12 receberam valganciclovir oral, um recebeu ganciclovir, um recebeu ganciclovir seguido de valganciclovir, um recebeu foscarnet e outro recebeu uma combinação de ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e cidofovir. Dos pacientes sob terapia preemptiva anti-CMV, foram identificadas quatro ocorrências de DOA e quatro óbitos, com medianas de tempo em meses para DOA por CMV e óbito sendo 1,5 (intervalo de 1 a 2,5) e quatro (intervalo de 6 a 15), respectivamente. No grupo sem terapia preemptiva (55 pacientes), foram registradas quatro ocorrências de DOA e sete óbitos, com medianas de tempo em meses para DOA por CMV e óbito sendo 2,5 (intervalo de 1 a 2,5) e 5,5 (intervalo de 2 a 9), respectivamente. Após um ano, a incidência cumulativa de DOA por CMV e óbitos foi significativamente maior no grupo com terapia preemptiva anti-CMV em comparação ao grupo sem terapia preemptiva, atingindo 44% e 21%, respectivamente ($p=0,013$).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir das evidências elencadas neste parecer técnico-científico foi constatada a eficácia, efetividade e segurança do ganciclovir e valganciclovir na terapia de indução e manutenção da doença do citomegalovírus.

Os estudos que avaliaram o uso individualizado do ganciclovir incluíram participantes com manifestações variadas da doença: retinite e infecções ao longo do trato gastrointestinal. Foi verificada a capacidade do ganciclovir em diminuir a progressão das lesões causadas pela disseminação da infecção por CMV^{47,48,73}. Além disso, o uso do ganciclovir foi associado ao aumento de sobrevida das PVHA e doença do CMV⁴⁶.

O uso do ganciclovir é empregado na terapia de indução ou manutenção (indicado para casos de recidiva do CMV). Todos os estudos relataram eficácia e efetividade do ganciclovir na terapia de indução tanto para retinite causada por CMV quanto para manifestações gastrointestinais da doença^{46-48,73}. Porém não foram reportadas evidências que justifiquem a terapia de manutenção para manifestações gastrointestinais do CMV⁷³. A respeito dos desfechos de segurança, os estudos indicam um perfil de segurança adequado, com baixa frequência de eventos adversos graves, entretanto com certeza na evidência variando entre baixa e moderada. No entanto, o uso de ganciclovir está associado à ocorrência de neutropenias, portanto pessoas em uso deste tratamento devem ser monitoradas por profissionais de saúde³⁹.

Os estudos incluídos para avaliação individual do valganciclovir reportam resultados de eficácia e segurança da utilização do medicamento em pacientes imunocomprometidos pelo HIV e com sorologia positiva para CMV e/ou DNA de CMV detectável, sem doença por CMV, caracterizando assim, a profilaxia primária. Os estudos não incluíram pacientes

com diagnóstico de DOA por CMV, de modo que não foram encontradas evidências sobre o uso deste medicamento para tratamentos de doenças com manifestação clínica. Os estudos conduzidos incluíram pacientes adultos, portanto não foram encontradas evidências de eficácia, efetividade e segurança do medicamento na população pediátrica.

As evidências indicam que o valganciclovir apresenta bom perfil de segurança dentre os pacientes avaliados (certeza na evidência baixa). Dentre os eventos adversos sérios, como anormalidades hematológicas e infecções, não houve diferença entre os grupos valganciclovir e placebo. Não houve relato de mortes atribuídas ao uso do medicamento.

Com relação à eficácia, o valganciclovir demonstrou superioridade estatisticamente significante comparado ao placebo na redução da carga viral de CMV em quatro semanas (certeza na evidência baixa). O valganciclovir não demonstrou superioridade ao placebo nos desfechos de mortalidade e ocorrência de doenças de órgãos-alvo, em que os resultados não foram estatisticamente significantes (certeza na evidência muito baixa).

O ECR conduzido por Martin et al. (2002)³⁸ demonstrou equivalência de eficácia e segurança entre os medicamentos valganciclovir e ganciclovir para o tratamento de retinite causada por CMV em PVHA. Não foram identificados problemas acerca da segurança terapêutica, para além dos eventos de neutropenia, comum para ambos os medicamentos. A eficácia terapêutica não demonstrou diferenças estatisticamente significantes entre os medicamentos.

Cabe ressaltar, que os estudos incluídos neste PTC não contemplaram o uso dos medicamentos em população pediátrica, portanto, as evidências disponíveis reforçam o uso terapêutico apenas em população adulta.

REFERÊNCIAS

1. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:1–22.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília - DF; 2018. 412 p.
3. World Health Organization/WHO. HIV. 2022.
4. UNAIDS Brasil. Estatísticas. 2023.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Vol. 53 Nº 01. *Bol Epidemiológico.* 2022;53:1–15.
6. Ministério da Saúde. Tratamento. 2022.
7. Delfino VDFR, Carvalho FPB de, Silva FG da, Silva AKLC, Silva LAM da, Isoldi DMR. HIV/AIDS e as Infecções Oportunísticas. *Rev Enferm UFPE line.* 2021;15:1–19.
8. Djawe K, Buchacz K, Hsu L, Chen M-J, Selik RM, Rose C, et al. Mortality Risk After AIDS-Defining Opportunistic Illness Among HIV-Infected Persons—San Francisco, 1981–2012. *J Infect Dis.* 2015;212:1366–75.
9. Terra AP, Silva-Vergara ML, Gomes RA, Pereira CL, Simpson AJ, Caballero OL. Monitoramento de pacientes com AIDS para o desenvolvimento de doença por citomegalovírus (CMV) usando-se PCR multiplex. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33:583–9.
10. Castro MC e, Ferreira LG, Paraguassu MJS, Rodrigues SG, Santos OP dos, Borges CJ, et al. Perfil epidemiológico de pacientes HIV positivos coinfectados com o Toxoplasma gondii, Citomegalovírus e Trypanosoma cruzi. *Itiner Reflectionis.* 2021;17:01–18.
11. Matos SB de. Citomegalovírus: uma revisão da patogenia, epidemiologia e diagnóstico da infecção. *Rev Saúde.com.* 2011;7:44–57.
12. Lobato-Silva D de F. Citomegalovírus: epidemiologia baseada em dados de soroprevalência. *Rev Pan-Amaz Saude.* 2016;7:213–9.
13. Leal AA, Duarte. Estudo da epidemiologia da infecção por Citomegalovírus em crianças da Beira Interior - Experiência Profissionalizante na vertente de Investigação, Farmácia Hospitalar e Comunitária. 2014.
14. Joel Machado Junqueira J, Marçal Sancho T, Aparecida dos Santos V. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. :86–2008.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 2018. 410 p.
16. Bogoni G, Lucas Júnior RM, Reis Schneider GA, Castanheira de Souza NF, Carvalho MK, Marcusso RM, et al.

- Cytomegalovirus retinitis in hospitalized people living with HIV in the late antiretroviral therapy era in São Paulo, Brazil. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2023;34:48–53. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09564624221135294>
17. Kenneth M. Kaye. Infecção por citomegalovírus (CMV). 2021.
18. BRASIL M da S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos Módulo 2: Coinfecções e Infecções Oportunistas - Relatório de Recomendação. 2023; Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/PCDTManejodaInfecopeloHIVemAdultosMdulo2Coinfexes.docx.pdf>
19. BMJ Best Practice. Infecção pelo Citomegalovírus. [Internet]. 2024. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/560>
20. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association and the ID Society. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf>
21. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* [Internet]. 2019;33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13512>
22. Silva F, Ficher KN, Viana L, Coelho I, Rezende JT, Wagner D, et al. Presumed cytomegalovirus retinitis late after kidney transplant. *Brazilian J Nephrol* [Internet]. 2022;44:457–61. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002022000300457&tlang=en
23. N Lagasse, I Dhooge PG. Congenital CMV-infection and hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2000;54.
24. European AIDS Clinical Society. GUIDELINES. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv110_oct2021.pdf. 2021;1:0–149.
25. MICHAELS MG, GREENBERG DP, SABO DL, WALD ER. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2003;22:504–8. Available from: <https://journals.lww.com/00006454-200306000-00005>
26. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* [Internet]. 2007;17:253–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.535>

27. Revello M. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* [Internet]. 2004;29:71–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653203002725>
28. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Brito RMM, Isaac M de L, Oliveira PF de C e, Boppana S, et al. Birth Prevalence and Natural History of Congenital Cytomegalovirus Infection in a Highly Seroimmune Population. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;49:522–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/600882>
29. Marin LJ, Santos de Carvalho Cardoso E, Bispo Sousa SM, Debortoli de Carvalho L, Marques Filho MF, Raiol MR, et al. Prevalence and clinical aspects of CMV congenital Infection in a low-income population. *Virol J* [Internet]. 2016;13:148. Available from: <http://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-016-0604-5>
30. Duryea EL, Sánchez PJ, Sheffield JS, Jackson GL, Wendel GD, McElwee BS, et al. Maternal Human Immunodeficiency Virus Infection and Congenital Transmission of Cytomegalovirus. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2010;29:915–8. Available from: <https://journals.lww.com/00006454-201010000-00006>
31. Adachi K, Xu J, Ank B, Watts DH, Camarca M, Mofenson LM, et al. Congenital Cytomegalovirus and HIV Perinatal Transmission. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2018;37:1016–21. Available from: <https://journals.lww.com/00006454-201810000-00015>
32. Saúde M DA. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. *Brasília - DF* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 4]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia->
33. Atul Humar. Valganciclovir for cytomegalovirus prevention and treatment.
34. Jung D, Dorr A. Single-Dose Pharmacokinetics of Valganciclovir in HIV-and CMV-Seropositive Subjects.
35. Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda. Cloridrato de valganciclovir - Bula Profissional da Saúde.
36. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Bula do Medicamento. Valcyte® (cloridrato de valganciclovir).
37. Eurofarma. Ganciclovir sódico - Bula para profissional de saúde.
38. Martin DF, Uan Ierra -m Adero JS, Haron Almsley SW, Ichard W Olitz RA, Atherine Acey KM, Anos Eorgiou PG, et al. A Controlled Trial of Valganciclovir as Induction Therapy for Cytomegalovirus Retinitis. *N Engl J Med*. 2002;346:1119–26.
39. Faulds D, Heel RC. Ganciclovir: A Review of its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in Cytomegalovirus Infections. *Drugs*. 1990;39:597–638.
40. Brasil M da SS de V em S. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS. <https://www.gov.br/aids/pt-br>. 2018. 410 p.

41. Conselho regional de enfermagem de Santa Catarina. PARECER COREN/SC N° 005/CT/2020. <https://www.CORENsc.gov.br> Florianópolis; 2013 p. 6–11.
42. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510236400184/?substancia=5068>. 2002.
43. Anvisa. Consulta: Medicamentos. 2023. 2023.
44. Arantes TEF e, Renato Garcia C, Jamile Ferreira Saraceno J, Muccioli C. Características e evolução clínica da retinite por citomegalovírus em pacientes com AIDS na era da terapia antirretroviral potente. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73:16–21.
45. Jillian Murray. Treating HIV-associated cytomegalovirus retinitis with oral valganciclovir and intra-ocular ganciclovir by primary HIV clinicians in southern Myanmar: a retrospective analysis of routinely collected data.
46. Kotler DP, Culpepper-Morgan JA, Tierney AR, Klein EB. TREATMENT OF DISSEMINATED CYTOMEGALOVIRUS INFECTION WITH 9-(1,3 DIHYDROXY-2-PROPOXYMETHYL)GUANINE: EVIDENCE OF PROLONGED SURVIVAL IN PATIENTS WITH THE ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME. *AIDS Res.* 1986;2:1–10.
47. Holland GN, Buhles WC, Mastre B, Kaplan HJ. A Controlled Retrospective Study of Ganciclovir Treatment for Cytomegalovirus Retinopathy: Use of a Standardized System for the Assessment of Disease Outcome. *Arch Ophthalmol.* 1989;107:1759–66.
48. Holland GN, Shuler JD. Progression Rates of Cytomegalovirus Retinopathy in Ganciclovir-Treated and Untreated Patients. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1435–42.
49. Dieterich DT, Kotler DP, Busch DF, Crumpacker C, Du Mond C, Dearmand B, et al. Ganciclovir treatment of cytomegalovirus colitis in AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *J Infect Dis.* 1993;167:278–82.
50. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, Crumpacker C, Spector SA, Feinberg J, et al. Low Rate of CMV End-Organ Disease in HIV-Infected Patients Despite Low CD4+ Cell Counts and CMV Viremia: Results of ACTG Protocol A5030. *HIV Clin Trials.* 2009;10:143–52.
51. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Epling L, Teague J, Jacobson MA, et al. Valganciclovir Reduces T Cell Activation in HIV-Infected Individuals With Incomplete CD4+ T Cell Recovery on Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* 2011;203:1474–83.
52. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e

- Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1^a edição. Brasília - DF; 2014. 1–74 p.
53. Mattioni S, Pavie J, Porcher R, Scieux C, Denis B, De Castro N, et al. Assessment of the efficacy and safety of pre-emptive anti-cytomegalovirus (CMV) therapy in HIV-infected patients with CMV viraemia. *Int J STD AIDS*. 2015;26:306–12.
 54. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2^a Edição. 2014. 131 p.
 55. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
 56. Reis Schneider GA, Bogoni G, Castanheira NF, Lucas Júnior RM, Vidal JE. AIDS-related gastrointestinal cytomegalovirus end-organ disease: A retrospective cohort study at a tertiary center in São Paulo, Brazil. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2023; Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09564624231222962>
 57. Prefeitura de Belo Horizonte. Relação Municipal de Medicamentos [Internet]. 2023. Available from: <https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2023/remume-2023.pdf>
 58. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. REMEMG - Relação Estadual de Medicamentos - Minas Gerais [Internet]. 2024. Available from: https://saude.mg.gov.br/images/documentos/REMEMG_2024.pdf
 59. Anvisa. Página Inicial Anvisa [Internet]. 2024. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
 60. EudraCT. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT) [Internet]. 2024. Available from: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
 61. Clinical Trials. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. [Internet]. 2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson's%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20recruiting>
 62. Cortellis. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. 2024. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
 63. Scottish Medicines Consortium. Valganciclovir powder for 50mg/ml oral solution (Valcyte).
 64. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). VALGANCICLOVIR.
 65. Brasil M da S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo Da Infecção pelo HIV em Adultos. PCDT

- [Internet]. 2013; Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_manejo_hiv_adultos.pdf
66. Reuters T. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. [Internet]. Clarivate Analytics. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/login>
67. European Patent Office. EPO [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_E
68. Economia M da. Pesquisa em Propriedade Industrial [Internet]. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). [cited 2023 Oct 2]. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>
69. FDA. ORANGE BOOK [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>
70. World Intellectual Property Organization. WIPO [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>
71. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 13];5:1–10. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
72. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 13];372. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
73. Dieterich DT, Kotler DP, Busch DF, Crumpacker C, Mond C Du, Dearmand B, et al. Ganciclovir Treatment of Cytomegalovirus Colitis in AIDS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study. *J Infect Dis*. 1993;167:278–82.
74. Junqueira JMJ, Sancho TM, dos Santos VA. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. *NewsLab*. 2008;8:86–2008.
75. Yoo SG, Han K Do, Lee KH, Lim J, La Y, Kwon DE, et al. Epidemiological changes in cytomegalovirus end-organ diseases in a developed country: A nationwide, general-population-based study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022;55:812–9.
76. Pires VAM. Retinite a Citomegalovírus em doente com SIDA – Caso Clínico e Revisão de Literatura. 2016;1–20.
77. Hossne RS, Prado RG, Bakonyi Neto A. Colite por citomegalovirus em paciente transplantada renal: relato de caso

- e revisão da literatura. *Rev Bras Coloproctol.* 2007;27:214–8.
78. Ministério da Saúde FOC. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. *Ministério da Saúde.* 2018;118.
79. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília - DF; 2012. 76 p.
80. Ferreira-da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012 [cited 2023 Mar 16];28:1223–38. Available from: <http://www.scielo.br/j/csp/a/BnNh54N8pnpfWffMc7jFfvh/?lang=pt>
81. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e T. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos [Internet]. Ministério da Saúde. 2012. 76 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf

APÊNDICE 02

Estudos excluídos na fase de elegibilidade (ganciclovir)

Autor, ano	Título da publicação	Motivo de exclusão
Holland et al., 1986	Treatment of cytomegalovirus retinopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Use of the experimental drug 9-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxymethyl]guanine.	Estudo não comparativo
Rosecan et al., 1986	Antiviral therapy for cytomegalovirus retinitis in Aids with dihydroxy propoxymethyl guanine.	Relato de caso
Collaborative DHPG Treatment Study Group., 1986	Treatment of serious cytomegalovirus infections with 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine in patients with Aids and other immunodeficiencies.	A população do estudo não continha apenas pessoas no estágio de Aids
Laskin et al., 1987	Ganciclovir for the treatment and suppression of serious infections caused by cytomegalovirus	Estudo sem comparador
Orellana et al., 1987	Combined short- and long-term therapy for the treatment of cytomegalovirus retinitis using ganciclovir (BW B759U).	Estudo sem comparador
Holland et al., 1987	Treatment of cytomegalovirus retinopathy with ganciclovir.	Estudo sem comparador
Henderly et al., 1987	Cytomegalovirus retinitis and response to therapy with ganciclovir.	Estudo sem comparador
Laskin et al., 1987	Use of ganciclovir to treat serious cytomegalovirus infections in patients with Aids.	Delineamento de estudo não contemplado pelo PICO
Gaub et al., 1988	Efficacy and safety of two different dose levels of ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus chorioretinitis in Aids patients.	Comparador
Jacobson et al., 1988	Randomized prospective trial of ganciclovir maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis.	Comparador
Dieterich et al., 1988	Ganciclovir treatment of gastrointestinal infections caused by cytomegalovirus in patients with Aids.	Estudo sem comparador
Daikos et al., 1988	Intravenous and intraocular ganciclovir for CMV retinitis in patients with Aids or chemotherapeutic immunosuppression.	A população do estudo não continha apenas pessoas no estado de Aids
Jabs et al., 1989	Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome.	Estudo sem comparador
Weisenthal et al., 1989	Long-term outpatient treatment of CMV retinitis with ganciclovir in Aids patients.	Estudo sem comparador
Millar et al., 1990	Treatment of cytomegalovirus retinitis with zidovudine and ganciclovir in patients with Aids: outcome and toxicity.	Delineamento de estudo não contemplado pelo PICO

McCluskey et al., 1990	Cytomegalovirus retinopathy and the acquired immune deficiency syndrome: results of treatment with ganciclovir.	Estudo sem comparador
de Gans et al., 1990	Therapy for cytomegalovirus polyradiculomyelitis in patients with Aids: treatment with ganciclovir.	Estudo sem comparador
Gross et al., 1990	Longitudinal study of cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome.	Estudo sem comparador
Holland et al., 1990	Survival of patients with the acquired immune deficiency syndrome after development of cytomegalovirus retinopathy. UCLA CMV Retinopathy Study Group.	Modo de administrar intervenção não definido
Harb et al., 1991	Survival of patients with Aids and cytomegalovirus disease treated with ganciclovir or foscarnet.	Comparador
Moyle et al., 1992	Foscarnet and ganciclovir in the treatment of CMV retinitis in Aids patients: A randomised comparison	Comparador
Schmitz et al., 1992	[Cytomegalovirus retinitis in Aids. Effectiveness and complications of long-term therapy].	Publicação não recuperada
The Studies of Ocular Complications of Aids Research Group., 1992	Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis.	Comparador
Studies of Ocular Complications of Aids Research Group in collaboration with the Aids Clinical Trials Group	Studies of ocular complications of Aids Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 1. Rationale, design, and methods. Aids Clinical Trials Group (ACTG).	Protocolo de estudo
Polis, M.A., 1992	Foscarnet and ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis	Publicação não recuperada
Spector et al., 1993	A randomized, controlled study of intravenous ganciclovir therapy for cytomegalovirus peripheral retinitis in patients with Aids	Comparador
Dieterich et al., 1993	Ganciclovir treatment of cytomegalovirus colitis in Aids: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study.	Intervenção fora do PICO
Dhillon et al., 1993	Cytomegalovirus retinitis and Aids in Edinburgh.	Estudo não apresenta resultados para ganciclovir separadamente

Roarty et al., 1993	Long-term visual morbidity of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immune deficiency syndrome.	Estudo não apresenta dados para ganciclovir separadamente;
Garweg et al., 1993	[Secondary prevention of cytomegalovirus retinitis with ganciclovir].	Publicação não recuperada
Studies of Ocular Complications of Aids Research Group in Collaboration with the Aids Clinical Trials Group., 1994	Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 4. Visual outcomes	Comparador
Blanshard et al., 1995	Treatment of Aids-associated gastrointestinal cytomegalovirus infection with foscarnet and ganciclovir: a randomized comparison.	Comparador
The Oral Ganciclovir European and Australian Cooperative Study Group., 1995	Intravenous versus oral ganciclovir: European/Australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus retinitis recurrence in patients with Aids	Comparador
Studies of Ocular Complications of Aids Research Group, in collaboration with the Aids Clinical Trials Group., 1995	Morbidity and toxic effects associated with ganciclovir or foscarnet therapy in a randomized cytomegalovirus retinitis trial. Studies of ocular complications of Aids Research Group, in collaboration with the Aids Clinical Trials Group.	Comparador
Wilcox et al., 1995	Cytomegalovirus esophagitis in Aids: a prospective evaluation of clinical response to ganciclovir therapy, relapse rate, and long-term outcome.	Estudo sem comparador
Bloom et al., 1995	Visual prognosis of Aids patients with cytomegalovirus retinitis.	Estudo não apresenta resultados para ganciclovir separadamente
Thierfelder et al., 1995	Extended survival times of Aids patients suffering from cytomegalovirus (CMV) retinitis under a combined treatment consisting of ganciclovir and AZT	Publicação não recuperada
Carrasco-Font et al., 1995	Cytomegalovirus retinitis in Aids patients. Spanish Multicentric Study	Publicação não recuperada
Drew et al., 1995	Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with Aids	Comparação com via de administração não contemplada pelo PCDT HIV/Aids (GV oral x GV IV)
Carbo et al., 1995	Gastrointestinal disease due to cytomegalovirus in patients with Aids	Estudo sem comparador

Cooper et al., 1995	Intravenous versus oral ganciclovir: European/Australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus retinitis recurrence in patients with Aids	Comparação com via de administração não contemplada pelo PCDT HIV/Aids (GV oral x GV IV)
The Studies of Ocular Complications of Aids Research Group in Collaboration with the Aids Clinical Trials Group., 1996	Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with Aids. The Cytomegalovirus Retreatment Trial. The Studies of Ocular Complications of Aids Research Group in Collaboration with the Aids Clinical Trials Group.	Comparador
Patel et al., 1996	Cytomegalovirus papillitis in patients with acquired immune deficiency syndrome: Visual prognosis of patients treated with ganciclovir and/or foscarnet	Estudo sem comparador
Yamamoto et al., 1996	Treatment of cytomegalovirus retinitis in Aids patients with systemic ganciclovir	Publicação não recuperada
Squires et al., 1996	Oral ganciclovir for cytomegalovirus retinitis in patients with Aids: results of two randomized studies.	Comparação com via de administração não contemplada pelo PCDT HIV/Aids (GV oral x GV IV)
Bowen et al., 1996	Cytomegalovirus retinitis in Aids patients: influence of cytomegaloviral load on response to ganciclovir, time to recurrence and survival.	Não apresenta os resultados separados entre os grupos
Nicklin., 1996	Oral ganciclovir as prophylaxis against cytomegalovirus.	Tipo de publicação
Nigro et al., 1997	Ganciclovir therapy for cytomegalovirus-associated liver disease in immunocompetent or immunocompromised children.	Desfechos avaliados não são contemplados pelo PICO
Mallolas et al., 1997	[Prophylaxis secondary to retinitis by CMV in patients with Aids: the efficacy of an intermittent schedule of 3 days/week].	Publicação não recuperada
Musch et al., 1997	Treatment of cytomegalovirus ketinitis with a sustained-release ganciclovir implant	Comparação com via de administração não contemplada pelo PCDT HIV/Aids (GV IV x GV implante)
Gerna et al., 1997	Quantitative systemic and local evaluation of the antiviral effect of ganciclovir and foscarnet induction treatment on human cytomegalovirus gastrointestinal disease of patients with Aids	Não há comparação direta entre as intervenções
Studies Of Ocular Complications Of Aids Research Group In Collaboration With The Aids Clinical Trials Group., 1997	Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 5. Clinical features of cytomegalovirus retinitis at diagnosis. Studies of ocular complications of Aids Research Group in collaboration with the Aids Clinical Trials Group.	Via de administração

Musch et al., 1997	Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. The Ganciclovir Implant Study Group.	Via de administração
Studies of Ocular Complications of Aids (SOCA) in collaboration with the Aids Clinical Trial Group., 1997	Cytomegalovirus (CMV) culture results, drug resistance, and clinical outcome in patients with Aids and CMV retinitis treated with foscarnet or ganciclovir. Studies of Ocular Complications of Aids (SOCA) in collaboration with the Aids Clinical Trial Group.	Não apresenta os resultados separados para as intervenções analisadas
Parente et al., 1998	Treatment of cytomegalovirus esophagitis in patients with acquired immune deficiency syndrome: A randomized controlled study of foscarnet Versus ganciclovir	Comparador
Anders et al., 1998	Ganciclovir and foscarnet efficacy in Aids-related CMV polyradiculopathy.	Série de casos
Ries et al., 1998	Evaluation of cytomegalovirus retinitis management. Outcome of four years of cytomegalovirus therapy.	Estudo sem comparador
Brosgart et al., 1998	A randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on Aids.	Via de administração
Holland et al., 1999	Treatment options for cytomegalovirus retinitis: a time for reassessment.	Tipo de publicação
Carton et al., 1999	Cytomegalovirus antigenemia surveillance in the treatment of cytomegalovirus disease in Aids patients	Não apresenta os resultados separados para as intervenções analisadas
Drew et al., 1999	Cytomegalovirus (CMV) resistance in patients with CMV retinitis and Aids treated with oral or intravenous ganciclovir	Estudo in vitro
Martin et al., 1999	Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant	Comparação com via de administração não contemplada pelo PCDT HIV/Aids
Bini et al., 2000	Outcome of Aids-associated cytomegalovirus colitis in the era of potent antiretroviral therapy.	Intervenção
Liu et al., 2000	Using conjunctival swab with polymerase chain reaction to aid diagnosis of cytomegalovirus retinitis in Aids patients.	Estudo de diagnóstico
Sewell et al., 2001	Cytomegalovirus disease in the lower female genital tract.	Série de casos

Lin et al., 2002	Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy in HIV infected patients: natural history and clinical predictors.	Intervenção
Martin et al., 2002	Treatment of cytomegalovirus esophagitis in patients with acquired immune deficiency syndrome: A randomized controlled study of foscarnet Versus ganciclovir	Comparador
Holbrook et al., 2003	Visual loss in patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome before widespread availability of highly active antiretroviral therapy.	sem resultados realcionados ao uso de ganciclovir
Boruck et al., 2004	A phase II, double-masked, randomized, placebo-controlled evaluation of a human monoclonal anti-Cytomegalovirus antibody (MSL-109) in combination with standard therapy versus standard therapy alone in the treatment of Aids patients with Cytomegalovirus retinitis.	Intervenção
Peña et al., 2007	[Cytomegalovirus disease in HIV-1 infected Chilean children].	Estudo sem comparador
Thorne et al., 2011	Visual field loss in patients with cytomegalovirus retinitis	Comparação com via de administração não contemplada pelo PCDT HIV/Aids
Sh et al., 2011	Prevalence and clinical management of cytomegalovirus retinitis in Aids patients in Shanghai, China.	Estudo sem comparador
Oktavec et al., 2012	Clinical outcomes in patients with cytomegalovirus retinitis treated with ganciclovir implant.	Implante ocular de ganciclovir
Teoh et al., 2012	Intravitreal ganciclovir maintenance injection for cytomegalovirus retinitis: efficacy of a low-volume, intermediate-dose regimen.	Via de administração
Mayaphi et al., 2014	Cytomegalovirus viral load kinetics in patients with HIV/Aids admitted to a medical intensive care unit: a case for pre-emptive therapy.	Estudo sem comparador
Mattioni et al., 2015	Assessment of the efficacy and safety of pre-emptive anti-cytomegalovirus (CMV) therapy in HIV-infected patients with CMV viraemia.	Não apresenta os resultados separados para as intervenções analisadas
Jeon et al., 2015	Cytomegalovirus Retinitis in a Human Immunodeficiency Virus-negative Cohort: Long-term Management and Complications	População não correspondente ao PICO (pacientes sem infecção p (HIV))
Sur et al., 2018	Cytomegalovirus disease in HIV-infected children-A single-centre clinical experience over 23 years	Estudo sem comparador

Bigliano et al., 2018	The outcome of HIV-positive late presenters according to detectable CMV DNA and anti-CMV treatment	Mais de uma intervenção analisada
Azimi et al., 2020	Global estimate of phenotypic and genotypic ganciclovir resistance in cytomegalovirus infections among HIV and organ transplant patients	Avalia a fenótipo e genótipo das pessoas resistentes ao tratamento com ganciclovir para CMV. faz a análise separada entre HIV+ e transplantados, mas, não aborda as características do tratamento recebido como fator comparativo apenas o que pode fazê-los resistentes ao tratamento.
Naz et al., 2022	Efficacy of Ganciclovir in Cytomegalovirus Retinitis <i>via</i> Intravitreal Route in Aids Patients.	Administração por via intravítreia
Lucas Júnior et al., 2023	Aids-related cytomegalovirus encephalitis in the late ART era: A retrospective cohort study at a referral center in Brazil.	Publicação não recuperada
Sattwika et al., 2023	Anti-cytomegalovirus preemptive therapy to prevent cytomegalovirus disease in HIV-infected patients: a systematic review	Publicação não recuperada
Díaz-Brochero et al., 2023	Efficacy and safety of preemptive therapy for cytomegalovirus end-organ disease in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis	Não avalia ganciclovir intravenoso
Fang et al., 2023	High Cytomegalovirus Viral Load Is Associated with 182-Day All-Cause Mortality in Hospitalized People with Human Immunodeficiency Virus	Desenho de estudo incorreto

Estudos excluídos durante a fase de elegibilidade (valganciclovir)

Autor, ano	Título da publicação	Motivo de exclusão
Boivin et al., 2001	Rate of emergence of cytomegalovirus (CMV) mutations in leukocytes of patients with acquired immunodeficiency syndrome who are receiving valganciclovir as induction and maintenance therapy for CMV retinitis.	Comparador: compara com ganciclovir
Lalezari et al., 2002	A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis	Tipo de publicação: resumo de congresso
Martin et al., 2002	A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis.	Comparador: compara com ganciclovir
Jabs et al., 2013	Comparison of treatment regimens for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy.	Comparador: avalia terapia sistêmica (com vários medicamentos) versus terapia local ou ausência de tratamento.

Mizushima et al., 2013	Preemptive Therapy Prevents Cytomegalovirus End-Organ Disease in Treatment-Naïve Patients with Advanced HIV-1 Infection in the HAART Era	Intervenção: os resultados são reportados para a classe de medicamentos, não apresentando dados específicos sobre o valganciclovir.
Shin et al., 2014	Impact of CMV therapy with valganciclovir on immune activation and the HIV viral load in semen and blood: an observational clinical study.	Delineamento: estudo observacional sem comparador
Mattioni et al., 2015	Assessment of the efficacy and safety of pre-emptive anti-cytomegalovirus (CMV) therapy in HIV-infected patients with CMV viraemia	Intervenção: os resultados são reportados para a classe de medicamentos, não apresentando dados específicos sobre o valganciclovir.
Murray et al., 2020	Treating HIV-associated cytomegalovirus retinitis with oral valganciclovir and intra-ocular ganciclovir by primary HIV clinicians in southern Myanmar: a retrospective analysis of routinely collected data.	Intervenção: os resultados são reportados para a classe de medicamentos, não apresentando dados específicos sobre o valganciclovir.
Xie et al., 2021	Effect of Anti-CMV Therapy at Different Stages on Retinal Detachment in Patients with AIDS and CMVR	Delineamento: série de casos
Markan et al., 2022	Oral valganciclovir in human immunodeficiency virus-positive patients suffering from cytomegalovirus retinitis at a tertiary care hospital in North India.	Delineamento: série de casos
Fernández-Ruiz et al., 2023	Cytokine and Chemokine Secretome and Risk of CMV Infection Following Discontinuation of Valganciclovir Prophylaxis	População: pacientes que realizaram transplante renal

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

Valganciclovir e ganciclovir para profilaxia e tratamento de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV

APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação dos medicamentos valganciclovir 450 mg comprimido e ganciclovir 5mg/mL intravenoso para tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (CGAHV/DATHI/SVSA/MS). A presente análise econômica foi elaborada pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade e a custo-minimização do valganciclovir e do ganciclovir para a indicação solicitada na perspectiva do SUS.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

INTRODUÇÃO

Foram realizadas três avaliações econômicas com o intuito de responder às perguntas de pesquisa levantadas anteriormente. Desta forma, foram conduzidas análises de custo-efetividade (ACE) para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de cada tecnologia avaliada e uma análise de custo-minimização (ACM) com o objetivo de elucidar as diferenças de custo entre os tratamentos.

No caso do ganciclovir intravenoso, foi conduzida uma ACE considerando o tratamento de doenças causadas pelo CMV em pacientes adultos e crianças imunossuprimidos pelo HIV, na perspectiva do SUS. Já para o valganciclovir oral, foi realizada uma ACE considerando a profilaxia primária, seguida do tratamento de doenças pelo CMV em pacientes adultos.

Para a análise, foram elaborados dois modelos econômicos do tipo árvore de decisão no *software Microsoft Office Excel®* (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (MS)⁵⁴. Um terceiro modelo econômico do tipo custo-minimização foi construído com o objetivo de apresentar as diferenças entre os custos com o tratamento de retinite por CMV em pacientes adultos imunossuprimidos pelo HIV.

Ganciclovir intravenoso

Foi realizada uma avaliação econômica do tipo custo-efetividade para avaliar a relação de custos e desfechos do tratamento com ganciclovir comparado ao tratamento sem ganciclovir para retinite ou colite por CMV em pessoas imunossuprimidas pelo HIV. A análise foi realizada no *software Microsoft Office Excel®* (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022*⁵⁵ e os principais aspectos da análise estão summarizados no Quadro 20.

Quadro 20 - Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e retinite ou colite causada por CMV
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Ganciclovir 1 mg/mL intravenoso
Comparador	Sem ganciclovir
Horizonte temporal	Período de tratamento (indução + manutenção)
Medida de efetividade	Estagnação da lesão
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	Não se aplica

Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística

Fonte: Elaboração própria.

MÉTODOS ACE GANCICLOVIR

População-alvo

A população é composta por pessoas imunossuprimidas pelo HIV e que apresentaram retinite ou colite como forma de manifestação da doença do CMV.

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS de forma tripartite. Sendo assim, os custos foram baseados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP) e no Banco de Preços em Saúde (BPS).

Intervenção

No modelo referente à retinite por CMV foi definido como intervenção os tratamentos de indução (5 mg/kg 2x/dia) e manutenção (5 mg/kg IV [x 5 dias/semana]) com ganciclovir sódico, solução para infusão 1 mg/mL, em bolsas plásticas de 250 ml. Para este modelo, foi considerado o ajuste de dose para uma pessoa com 70 kg.

No modelo referente à colite por CMV foi definido como intervenção o tratamento por indução com ganciclovir sódico, solução para infusão 1 mg/mL, em bolsas plásticas de 250 mL.

Comparadores

Devido à ausência de tratamento no SUS, o modelo considerou não tratar CMV como comparador.

Horizonte temporal

Período de tratamento e manutenção.

Taxa de desconto

Não foi aplicada taxa de desconto, visto o horizonte temporal curto.

Desfechos de saúde

Foi escolhido um modelo de árvore de decisão onde a população era composta por pessoas imunossuprimidas pelo HIV com retinite ou colite por CMV já manifestada e que poderiam ter complicações caso as lesões decorrentes da

doença progredissem (Figura 10). Assumiu-se que, ao estagnar a lesão, não haveria progressões da doença do CMV. Desta forma, o parâmetro de efetividade estabelecido foi a estagnação das lesões em órgão-alvo resultante do tratamento com ganciclovir.

O horizonte temporal está de acordo com o tempo médio de duração do tratamento.

Foi definida como complicações da retinite por CMV a ocorrência de descolamento da retina e os custos relacionados a esta condição foram estimados. Do mesmo modo, foi definida como complicações da colite por CMV a necessidade de se realizar colectomia, e o custo desse procedimento foi retirado do SIGTAP.

No modelo, foi incorporada a frequência de neutropenia em pessoas que utilizaram e não utilizaram ganciclovir.

Estimativa de recursos e custos

Foram utilizados os seguintes parâmetros para estimar a efetividade e os custos relacionados ao tratamento e contexto da doença (

Quadro 21 21 e

Quadro 2222).

Quadro 21 - Dados de efetividade inseridos no modelo

Variável	Valor utilizado	Min-Max	Referência
Retinite			
Probabilidade de estagnar a lesão – com ganciclovir	0,57	0,54-0,59	Holand et al., 1989
Probabilidade de estagnar a lesão – sem ganciclovir	0,06	0,06-0,06	Holand et al., 1989
Probabilidade deslocamento de retina	0,50	0,48-0,53	Chuang et al., 1992
Peso dos pacientes (Kg)	70,00	44-77	Blanshar et al., 1995
Dias – tratamento de indução	21	-	European Aids Clinical Society – EACS
Dias – tratamento de manutenção	210	87-333	Arantes et al., 2010

Probabilidade de neutropenia – com ganciclovir	0,26	0,24-0,27	Bula - ganciclovir
Probabilidade de neutropenia – sem ganciclovir	0,12	0,11-0,12	Bula - ganciclovir
Colite			
Probabilidade de estagnar a lesão – com ganciclovir	0,63	0,60-0,65	Dieterich et al., 1992
Probabilidade de estagnar a lesão – sem ganciclovir	0,37	0,01-0,35	Dieterich et al., 1992
Probabilidade de colectomia – com ganciclovir	0,24	0,23-0,25	Kopilov et al., 2014
Probabilidade de colectomia – sem ganciclovir	0,13	0,12-0,13	Kopilov et al., 2014
Probabilidade de neutropenia – com ganciclovir	0,26	0,25-0,27	Bula - ganciclovir
Probabilidade de neutropenia – sem ganciclovir	0,12	0,12-0,13	Bula - ganciclovir

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 22 - Dados de custo inseridos no modelo

Variável	Valor utilizado	Min-Max	Referência
Retinite			
Custo – terapia de indução	R\$ 6.048,00	R\$ 5.745,60- R\$ 6.350,40	BPS
Custo – terapia de manutenção	R\$ 21.600,00	R\$ 20.520,00-R\$ 22.680,00	BPS
Custo - vitrectomia	R\$ 350,00	R\$ 332,50- R\$ 367,50	SIGTAP
Custo – ganciclovir 1 mg/ml – bolsa com 250 mL	R\$ 72,00	R\$ 75,78- R\$ 115,00	BPS
Custo - filgrastim	R\$ 294,40	R\$ 279,68- R\$ 309,12	BPS
Colite			
Custo – terapia de indução	R\$ 12.096,00	R\$ 11.612,16- R\$ 12.579,84	BPS
Custo colectomia	R\$ 1.403,91	R\$ 1.347,75- R\$ 1.460,06	SIGTAP
Custo filgrastim	R\$ 294,40	R\$ 282,62- R\$ 306,17	BPS

Legenda: BPS: Banco de Preços em Saúde; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
Fonte: Elaboração própria.

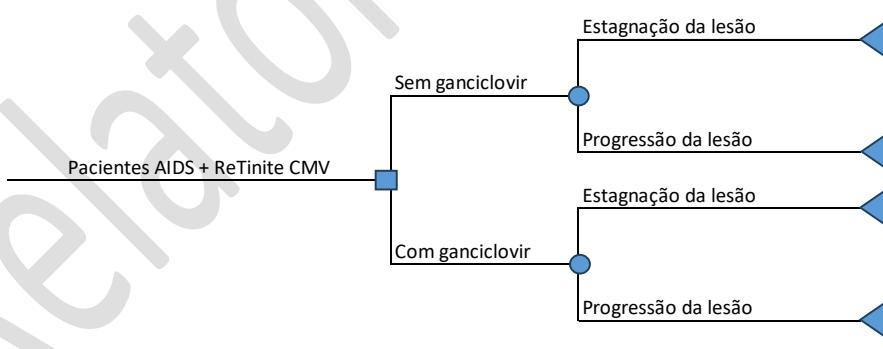
Neste modelo, o fator de correção discutido no âmbito da Rebrats de 2,8 vezes sobre os preços estabelecidos pelo SIGTAP não foi aplicado. Entende-se que os custos utilizados na avaliação econômica que foram extraídos do Sistema de Gerenciamento não são despesas relacionadas aos gastos estaduais e municipais, uma vez que o programa da Aids para estes produtos têm despesas majoritariamente federais. Todavia, nas análises sensibilidade o fator foi considerado.

Modelo econômico

A partir da população, intervenção e desfechos de saúde, foram elaborados dois modelos de árvore de decisão. O primeiro modelo, considerando a ocorrência de retinite causada por CMV (

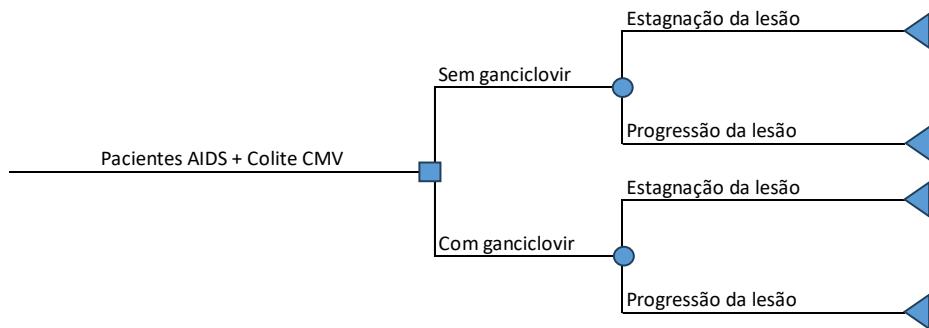
Figura 9), enquanto a segunda árvore de decisão considerou a ocorrência de colite por CMV (Figura 10).

Figura 9 - Árvore de decisão – Indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e retinite causada por CMV



Fonte: Elaboração própria.

Figura 10 - Árvore de decisão – Indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e colite causada por CMV



Fonte: Elaboração própria.

Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas com o objetivo de avaliar a extensão da variação dos parâmetros incorporados aos modelos.

Análise de sensibilidade determinística

Retinite por CMV

Na análise de sensibilidade determinística os parâmetros que mais influenciaram na RCEI foram dias de manutenção e preço do ganciclovir (

Quadro 2323).

Quadro 23 - Resultados da análise de sensibilidade determinística retinite por CMV

Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
Probabilidade estagnação com ganciclovir.	R\$ 57.398,48	R\$ 51.304,35	R\$ 6094,13
Custo manutenção	R\$ 52.063,49	R\$ 56.298,78	R\$ 4235,29
Custo indução	R\$ 53.588,19	R\$ 54.774,08	R\$ 1185,88
Probabilidade estagnação sem ganciclovir.	R\$ 53.863,46	R\$ 54.502,57	R\$ 639,11
Probabilidade descolamento retina	R\$ 54.189,89	R\$ 54.172,39	R\$ 17,50

Custo vitrectomia posterior	R\$ 54.189,89	R\$ 54.172,39	R\$ 17,50
Peso	R\$ 54.181,14	R\$ 54.181,14	R\$ 0,00
Dias - indução	R\$ 54.181,14	R\$ 54.181,14	R\$ 0,00
Preço - ganciclovir 1 mg/1 ml	R\$ 57.027,25	R\$ 86.557,61	R\$ 29530,35
Dias - manutenção	R\$ 36.392,90	R\$ 105.851,72	R\$ 69458,82
Probabilidade neutropenia ganciclovir	R\$ 54.173,72	R\$ 54.188,55	R\$ 14,84
Probabilidade neutropenia sem ganciclovir	R\$ 54.181,34	R\$ 54.180,94	R\$ 0,40

Fonte: Elaboração própria.

Colite por CMV

Na análise de sensibilidade determinística o parâmetro que mais influenciou na RCEI foi o preço do ganciclovir (

Quadro 2424).

Quadro 24 - Resultados da análise de sensibilidade determinística colite por CMV

Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
Preço - ganciclovir 1 mg/1 ml	R\$ 94.352,11	R\$ 110.021,35	R\$ 15669,23
Peso	R\$ 46.698,27	R\$ 46.698,27	R\$ 0,00
Probabilidade regime com ganciclovir.	R\$ 51.759,28	R\$ 42.530,94	R\$ 9228,34
Probabilidade regime sem ganciclovir.	R\$ 44.173,24	R\$ 49.528,11	R\$ 5354,87
Custo	R\$ 44.837,35	R\$ 48.559,19	R\$ 3721,85
Dias de tratamento - indução	R\$ 44.837,35	R\$ 48.559,19	R\$ 3721,85
Probabilidade. colectomia sem ganciclovir.	R\$ 46.716,23	R\$ 46.680,31	R\$ 35,92
Probabilidade neutropenia ganciclovir	R\$ 46.686,49	R\$ 46.710,04	R\$ 23,55
Custo filgrastim	R\$ 46.690,34	R\$ 46.706,19	R\$ 15,85
Probabilidade neutropenia sem ganciclovir	R\$ 46.703,70	R\$ 46.692,83	R\$ 10,87
Custo colectomia	R\$ 46.698,27	R\$ 46.698,27	R\$ 0,00
Probabilidade colectomia com ganciclovir.	R\$ 46.698,27	R\$ 46.698,27	R\$ 0,00

Fonte: Elaboração própria.

Análise de sensibilidade probabilística

Retinite por CMV

As análises de sensibilidade probabilísticas foram conduzidas por meio de uma simulação de Monte Carlo, onde 1000 coortes foram simuladas. A partir das representações gráficas, observa-se que todos os pontos se encontram no primeiro quadrante, indicando que, apesar de ser uma alternativa mais cara, o tratamento com ganciclovir é mais efetivo do que não tratar com ganciclovir, tanto para retinite por CMV quanto para colite por CMV (Figura 12 e Figura 14).

RESULTADOS

Retinite por CMV

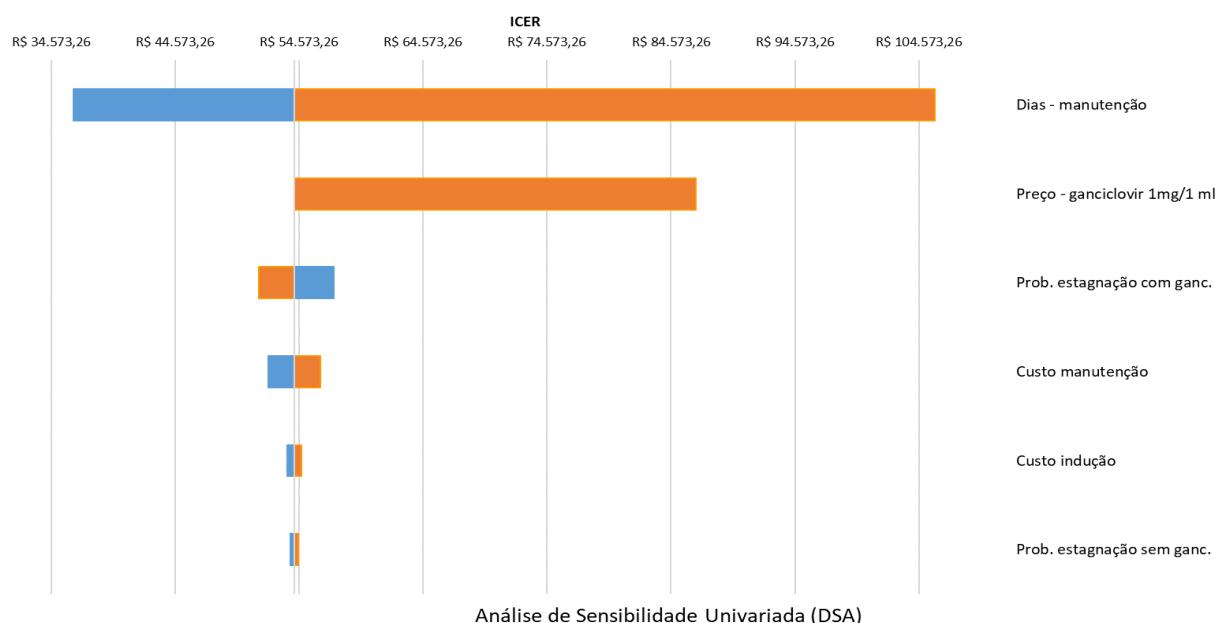
Considerando como horizonte temporal o período de tratamento para retinite por CMV (21 dia de indução + 150 dias de manutenção), a razão de custo-efetividade incremental do ganciclovir é R\$ 54.181,14 para cada lesão estagnada, ou seja, para cada lesão que não progride (Quadro 25).

Quadro 25 - Razão de custo efetividade incremental do ganciclovir para indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e retinite por CMV

Intervenção	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Sem ganciclovir	R\$ 166,53	-	0,06	-	-
Com ganciclovir	R\$ 27.798,91	R\$ 27.632,38	0,57	0,51	R\$ 54.181,14

Fonte: Elaboração própria.

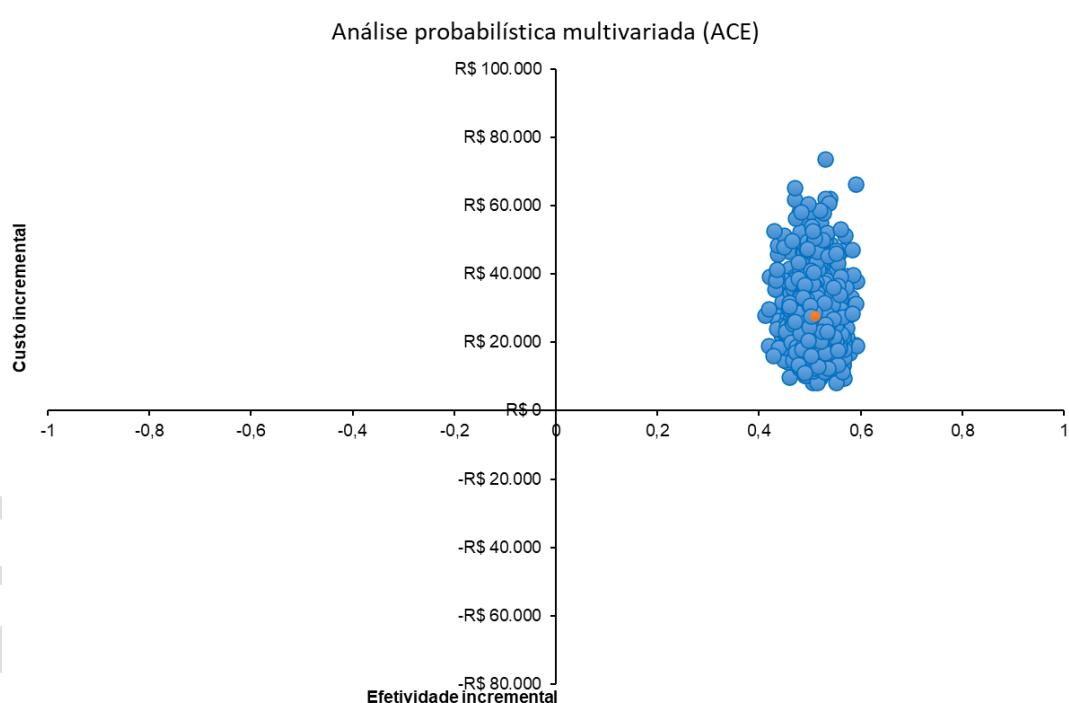
Figura 11 - Gráfico de tornado para o modelo referente ao tratamento com ganciclovir para indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e retinite por CMV



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 12 - Representação gráfica do resultado da análise de sensibilidade probabilística para indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e retinite por CMV



Fonte: Elaboração própria.

Colite por CMV

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

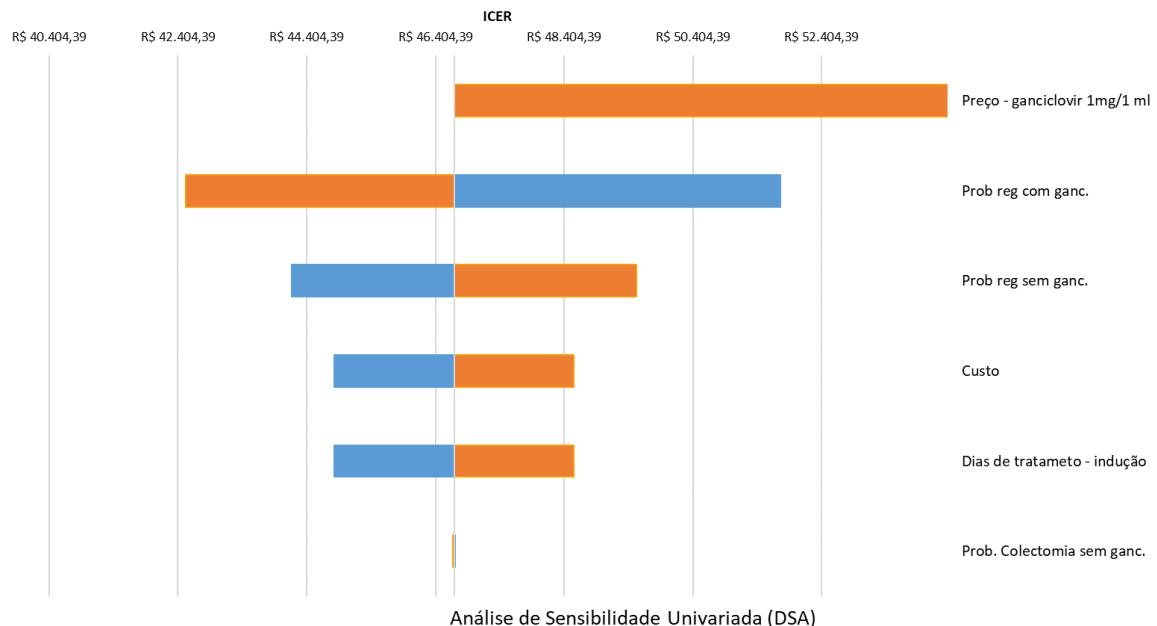
Considerando como horizonte temporal o período de tratamento para colite por CMV (42 dias), a razão de custo-efetividade incremental do ganciclovir é R\$ 46.698,27 para cada lesão estagnada, ou seja, para cada lesão que não progride (Tabela 11).

Tabela 11 - Relação de custo efetividade incremental do ganciclovir para indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e colite por CMV

Intervenção	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	ICER
Sem ganciclovir	R\$ 152,08	-	0,37	-	-
Com ganciclovir	R\$ 12.293,63	R\$ 12.141,55	0,63	0,26	R\$ 46.698,27

Fonte: Elaboração própria.

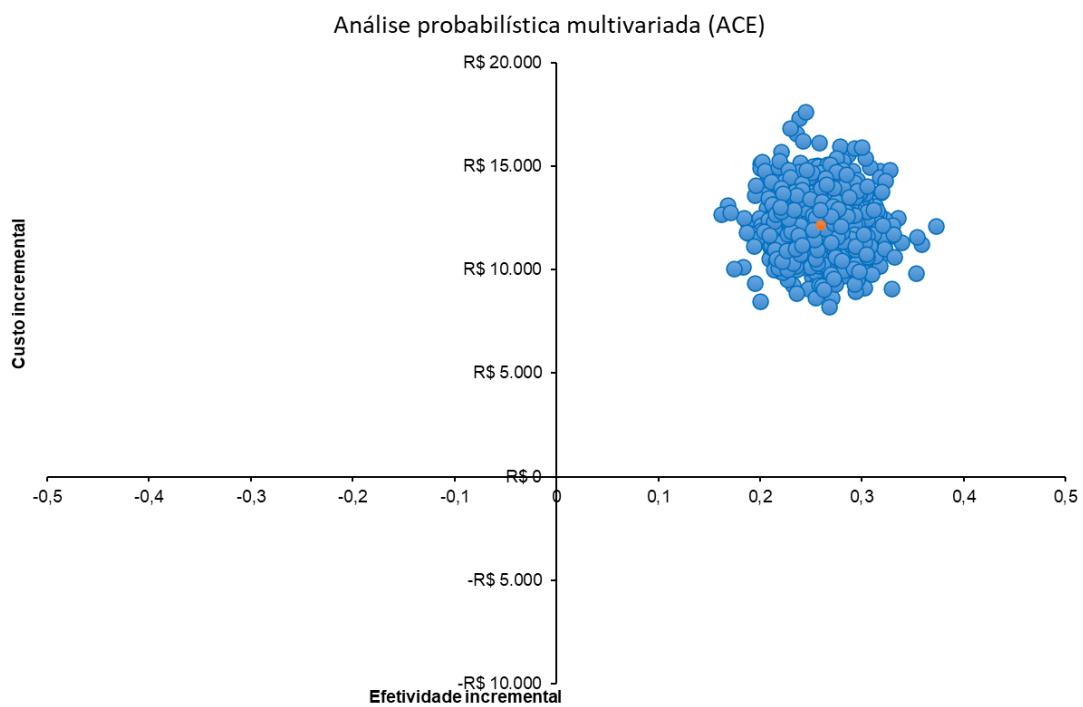
Figura 13 - Gráfico de tornado para o modelo referente ao tratamento com ganciclovir para indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e colite por CMV.



Fonte: Elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Figura 14 - Representação gráfica do resultado da análise de sensibilidade probabilística para indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e colite por CMV



Fonte: Elaboração própria.

Valganciclovir oral

Como descrito anteriormente, os estudos identificados na síntese de evidências avaliaram a eficácia e segurança de valganciclovir 450 mg em comparação com o placebo em PVHA adultas e sorologia positiva para CMV. Portanto, as evidências disponíveis referem-se apenas à profilaxia e não há estudos que avaliem o uso do medicamento para tratamento da doença de CMV ativa nesta população. Neste contexto, as avaliações econômicas foram realizadas para o uso de valganciclovir na profilaxia de doenças por CMV, em pacientes imunossuprimidos pelo HIV, sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro (SUS).

Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o reporting checklist CHEERS Task Force Report – 202255 e os principais aspectos da análise estão sumarizados no Quadro 26

Quadro 9.

Quadro 26 - Características do modelo de análise de custo-efetividade

População-alvo	Indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e retinite ou colite causada por CMV
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Valganciclovir oral
Comparador	Sem comparador
Horizonte temporal	Período de tratamento (profilaxia)
Medida de efetividade	Morte evitada
Estimativa de custos	Custos médicos diretos e indiretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	Não se aplica
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística

Fonte: Elaboração própria.

MÉTODOS ACE VALGANCICLOVIR

A análise de custo-efetividade foi conduzida utilizando o modelo de árvore de decisão. Os pacientes adultos, imunossuprimidos pelo HIV, com sorologia positiva para o CMV poderiam receber valganciclovir, como profilaxia, ou não. Considerando o objetivo da profilaxia, o desfecho de ocorrência de doença de órgão alvo por CMV foi incorporado ao modelo, sendo que estas probabilidades foram extraídas do estudo reportado por Wohl et al., 2010⁵⁰. A sobrevida dos indivíduos também foi avaliada, de modo que o resultado expressa a razão de custo-efetividade incremental por morte evitada em um ano.

População-alvo

A população deste estudo é compreendida por indivíduos adultos, imunossuprimidos pelo HIV e com sorologia (IgG) positiva para CMV. O estudo que fornece evidências sobre a eficácia do medicamento, como agente profilático, foi conduzido em indivíduos com média de 46 anos, Aids avançada e contagem média de células T CD4+ de 30 céls/mm³⁵⁰.

Perspectiva

O modelo foi elaborado sob a perspectiva do SUS. Os custos foram com base no Banco de Preços em Saúde (BPS) e no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP).

Intervenção

O medicamento avaliado é o cloridrato de valganciclovir 450 mg, sob forma farmacêutica de comprimidos revestidos.

Comparadores

As Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (MS) orientam que sejam utilizados comparadores disponíveis no SUS⁵⁴.

Atualmente, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos² orienta que a profilaxia da infecção por CMV deve ser realizada através da manutenção de contagem adequada de TCD4, por meio da TARV. Não é recomendado o tratamento de indivíduos com viremia de CMV sem evidências de lesão orgânica. Neste contexto, o comparador selecionado foi a ausência de profilaxia (placebo).

Horizonte temporal

O horizonte temporal selecionado foi de um ano, em razão da disponibilidade de evidências sobre a eficácia da profilaxia em curto prazo.

Taxa de desconto

Devido ao curto horizonte temporal, não foram aplicadas taxas de desconto.

Desfechos de saúde

Foram considerados como desfechos de eficácia a ocorrência de doença de órgão alvo (DOA) por CMV e a sobrevida em um ano. A escolha destes desfechos é justificada pela avaliação da profilaxia com valganciclovir 450 mg, cujo objetivo é reduzir a ocorrência de DOA por CMV em indivíduos imunossuprimidos pelo HIV e com sorologia positiva para CMV. A letalidade da DOA também foi incorporada à avaliação, de modo a comparar a sobrevida entre indivíduos que utilizaram valganciclovir ou placebo e, ao final, foram avaliadas as mortes evitadas pela profilaxia, em um ano.

A DOA por CMV são as lesões orgânicas desenvolvidas pelo vírus e podem acometer diferentes órgãos. O sítio anatômico comumente atingido é a retina, de modo que aproximadamente 85% dos casos são de retinite, e estima-se que 15% acometa o trato gastrointestinal e, em menor percentual, podem haver complicações neurológicas⁷⁴.

A qualidade de vida não foi inserida ao modelo, pois a busca na literatura identificou apenas um estudo que avaliou este desfecho, entretanto, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre a intervenção e o placebo⁷⁵.

Estimativa de recursos e custos

Os custos diretos relacionados à utilização do medicamento foram calculados de acordo com o esquema posológico descrito em bula e com base nos preços médios de compras públicas realizadas nos últimos 18 meses (consulta ao BPS realizada em 04 de setembro de 2023) (Tabela 12).

A profilaxia, se não for eficaz e for identificada DOA será seguida pelo tratamento, indução e manutenção, as quais possuem diferentes esquemas posológicos. A dose recomendada na fase de indução é 900 mg (2 comprimidos de 450 mg), duas vezes ao dia, por 21 dias. A dose recomendada na fase de manutenção é de 900 mg, uma vez ao dia, e o tempo de duração desta fase deve ser definido individualmente, sem critérios para interrupção listado na bula do medicamento. Diante disto, o tempo da fase de manutenção foi estimado em 150 dias, correspondente ao período médio de utilização em um estudo observacional identificado por meio de busca manual nas bases de dados⁴⁵. Não foram considerados custos de administração do medicamento, visto que seu uso é oral.

Tabela 12 - Custos profilaxia com valganciclovir

Recurso	Custo
Preço valganciclovir 450 mg (BPS)	R\$ 100,89
Custo fase de indução	R\$ 8.474,76
Custo fase de manutenção	R\$ 30.267,00
Custo total do tratamento	R\$ 38.741,76

BPS: Banco de Preços em Saúde.

Fonte: Elaborado pelos autores

O custo referente aos tratamentos anuais da ocorrência de doença de órgão alvo (DOA) por CMV foram estimados por meio de microcusteio, considerando as manifestações mais frequentes (retinite e gastroenterite) (Quadro 27). Considerou-se ainda, com base nos dados do estudo de Junqueira, 2008, que 85% das DOA seriam retinites, e 15%, gastroenterites⁷⁴.

Todos os custos foram contabilizados em Real (R\$) e não foram necessárias conversões monetárias.

Quadro 27 - Custo tratamento de doenças de órgão alvo por CMV

Procedimento	Referência	Quantidade	Freqüência (premissas)	Custo unitário	Custo total

Retinite					R\$ 27.714,06
Consulta com oftalmologista	Pires, 2016 ⁷⁶	2	100%	R\$ 10,00	R\$ 20,00
Acuidade visual	Pires, 2016 ⁷⁶	2	100%	R\$ 3,37	R\$ 6,74
Fundoscopia	Pires, 2016 ⁷⁶	2	100%	R\$ 3,37	R\$ 6,74
Hemocultura CMV	Pires, 2016 ⁷⁶	2	100%	R\$ 11,49	R\$ 22,98
Tomografia de coerência ótica	Pires, 2016 ⁷⁶	2	10%	R\$ 48,00	R\$ 9,60
Ganciclovir 5 mg/kg/BID/ - indução	PCDT HIV ²	84	100%	R\$ 72,00	R\$ 6.048,00
Ganciclovir 5 mg/kg/dia - manutenção	PCDT HIV ²	300	100%	R\$ 72,00	R\$ 21.600,00
Gastroenterite					R\$ 12.486,88
Colonoscopia	Hossne, 2007 ⁷⁷	2	100%	R\$ 112,66	R\$ 225,32
Ganciclovir 5 mg/kg/BID/ 14 a 21 dias	PCDT HIV ²	168	100%	R\$ 72,00	R\$ 12.096,00
Transfusão hemoderivado	Hossne, 2007 ⁷⁷	30	10%	R\$ 8,39	R\$ 25,17
Colectomia total	Hossne, 2007 ⁷⁷	1	10%	R\$ 1.403,91	R\$ 140,39

Legenda: PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Fonte: Elaboração própria.

Neste modelo, o fator de correção discutido no âmbito da Rebrats de 2,8 vezes sobre os preços estabelecidos pelo SIGTAP não foi aplicado. Entende-se que os custos utilizados na avaliação econômica que foram extraídos do Sistema de Gerenciamento não são despesas relacionadas aos gastos estaduais e municipais, uma vez que o programa da Aids para estes produtos têm despesas majoritariamente federais.

Pressupostos do modelo

A fim de viabilizar a avaliação econômica, foi necessário adotar algumas premissas. Diante da ausência de evidências da necessidade de repetição do uso do valganciclovir durante um período específico, assumiu-se que a profilaxia completa (incluindo indução e manutenção) ocorrerá apenas uma vez ao ano.

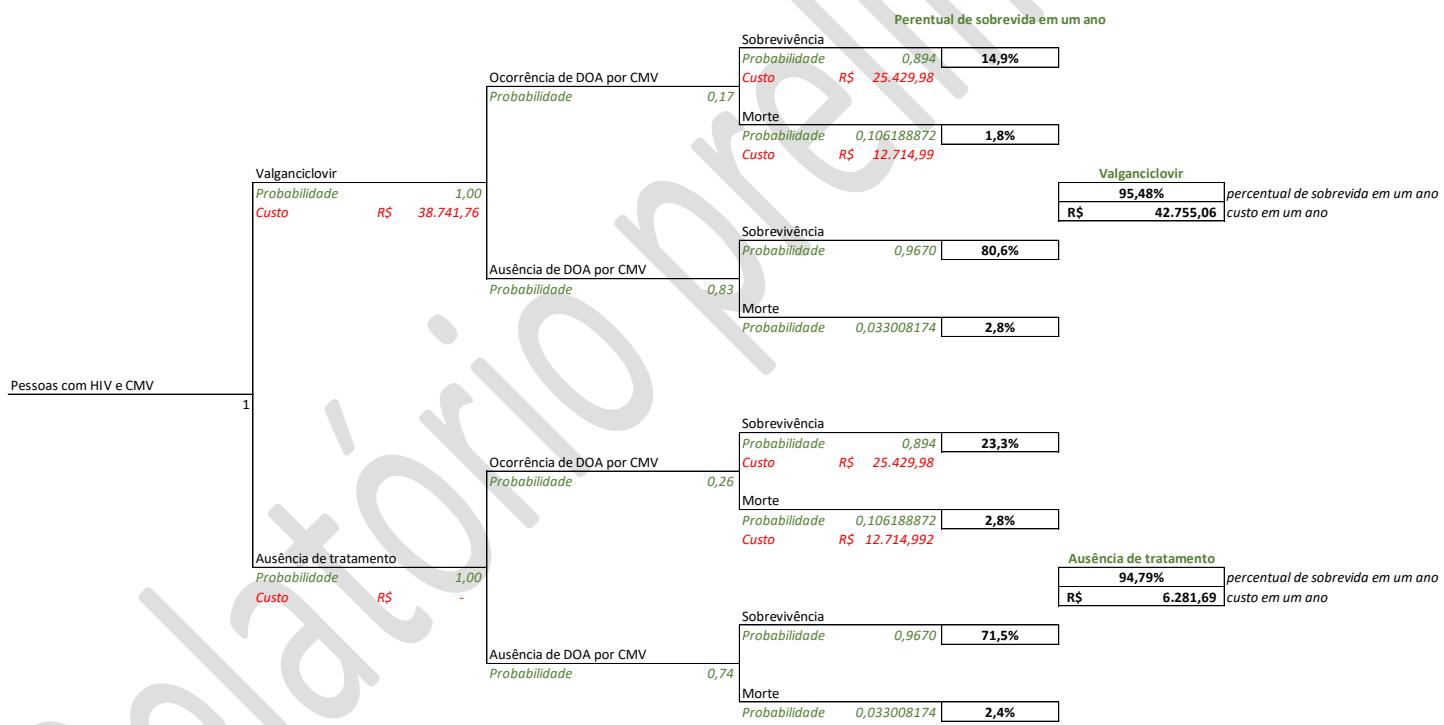
Para pacientes com DOA por CMV, foi adotada a premissa de que o custo do tratamento para pacientes que vão à óbito corresponde à metade do custo associado aos pacientes que sobrevivem. Essa abordagem foi escolhida para refletir a suposição de que os indivíduos falecem aproximadamente na metade do curso de tratamento, resultando em um custo de tratamento equivalente a 50%.

Nos custos dos tratamentos da DOA por CMV, foram assumidos que apenas 10% dos pacientes apresentariam a forma mais grave das doenças e demandariam procedimentos mais complexos listados no microcusteio, tais como tomografia de coerência ótica, transfusão de hemoderivado e colectomia total.

Modelo econômico

O modelo econômico foi do tipo árvore de decisão. Neste modelo, foram considerados o custo de profilaxia com valganciclovir oral. O nó inicial considera PVHA e com sorologia positiva para CMV, porém sem DOA. Estes indivíduos foram simulados em dois braços: Pessoas com profilaxia com valganciclovir e pessoas sem profilaxia com valganciclovir. Para a ocorrência de DOA por CMV, em ambos os braços, foi considerado o custo do tratamento com ganciclovir 5 mg/kg intravenoso (terapia de indução e manutenção) (Figura 15).

Figura 15 - Árvore de decisão da ACE



Fonte: Elaboração própria.

Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade determinística univariada (DSA) foram realizadas variando os parâmetros que possuem maiores incertezas e influências sobre o modelo e os resultados são apresentados em gráfico de tornado (Tabela

13). A análise de sensibilidade multivariada (PSA) foi avaliada considerando os mesmos parâmetros e os resultados são expressos em gráfico de dispersão.

Os valores mínimos e máximos correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) dos parâmetros encontrados na literatura. Para os parâmetros que não apresentaram intervalo de confiança, foi considerado um erro padrão de 25%.

Tabela 13 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística

Parâmetros	Limite Inferior	Limite Superior	Referência
Prob. DOA por CMV com valganciclovir	0,160	0,173	Wohl et al., 2009
Prob. DOA por CMV sem valganciclovir	0,250	0,271	Wohl et al., 2009
Preço valganciclovir (comprimido)	R\$ 101,714	R\$ 110,190	*
Tempo fase manutenção valganciclovir (dias)	50,000	365,000	Murray et al., 2023
Mortalidade com DOA (1 ano)	0,102	0,110	Yoo., 2022
Mortalidade sem DOA (1 ano)	0,032	0,034	Yoo., 2022
Prob. retinite em DOA	0,600	0,900	Junqueira et al., 2008
Prob. gastroenterite em DOA	0,100	0,400	Junqueira et al., 2008
Tempo fase manutenção ganciclovir (dias)	90,000	330,000	Arantes et a., 2010
Custo tratamento retinite	R\$ 9126,9565	R\$ 9887,536	*
Custo tratamento gastroenterite	R\$ 9438,7846	R\$ 10225,350	*

CMV: Citomegalovírus. DOA: Doença de órgão-alvo. Prob.: Probabilidade.

*adotado erro padrão de 25%.

Fonte: Elaboração própria.

RESULTADOS

O cloridrato de valganciclovir 450 mg apresentou um custo incremental de R\$ 5.290.724,26 na ACE, em um horizonte temporal de um ano, quando comparado à ausência de profilaxia. O medicamento demonstrou um aumento de 0,69% na sobrevida em um ano, ou seja, no mesmo horizonte temporal o valganciclovir reduziu 0,69% das mortes em comparação com o placebo. A RCEI foi calculada em R\$ 5.290.724,26 por morte evitada em um ano (Tabela 14).

Tabela 14 - Resultado da análise de custo-efetividade

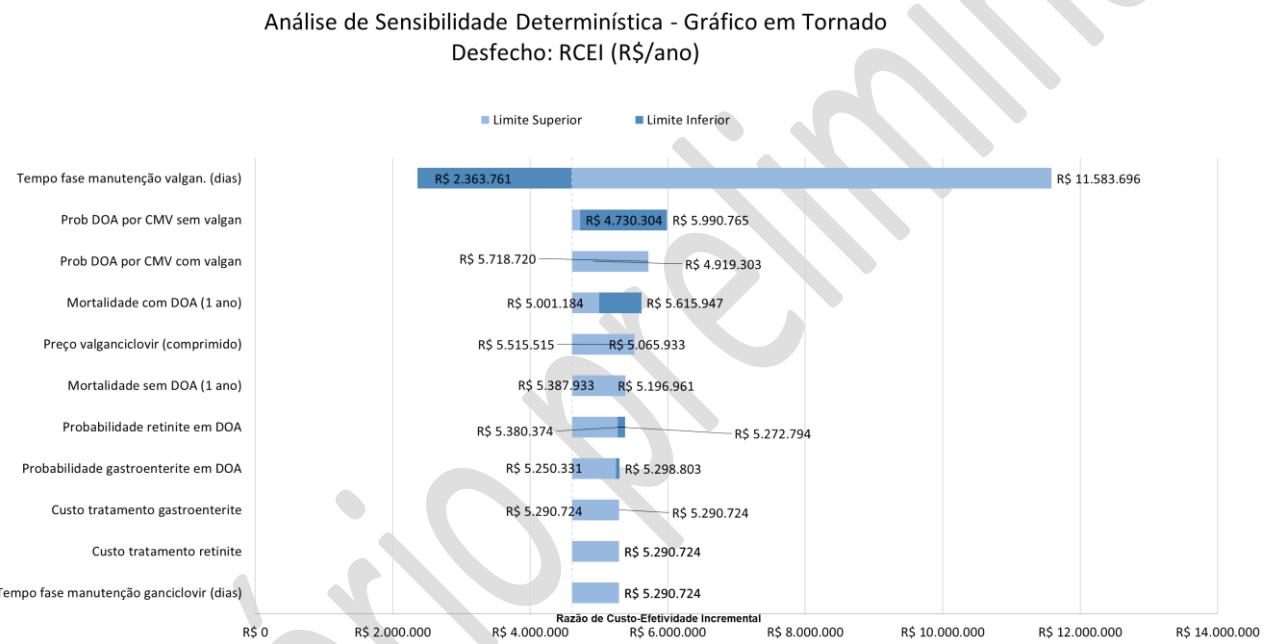
Intervenção	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Ausência de tratamento	R\$ 6.281,69	-	94,79 %	-	-
Valganciclovir	R\$ 42.755,06	R\$36.473,37	95,48%	0,69%	R\$ 5.290.724,26

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

Fonte: Elaboração própria.

A análise de sensibilidade determinística univariada corroborou com os resultados do caso base, e a RCEI variou de R\$ 2.704.259 a R\$ 12.386.764 (Figura 16).

Figura 16 - Resultados da análise de sensibilidade determinística univariada para ACE



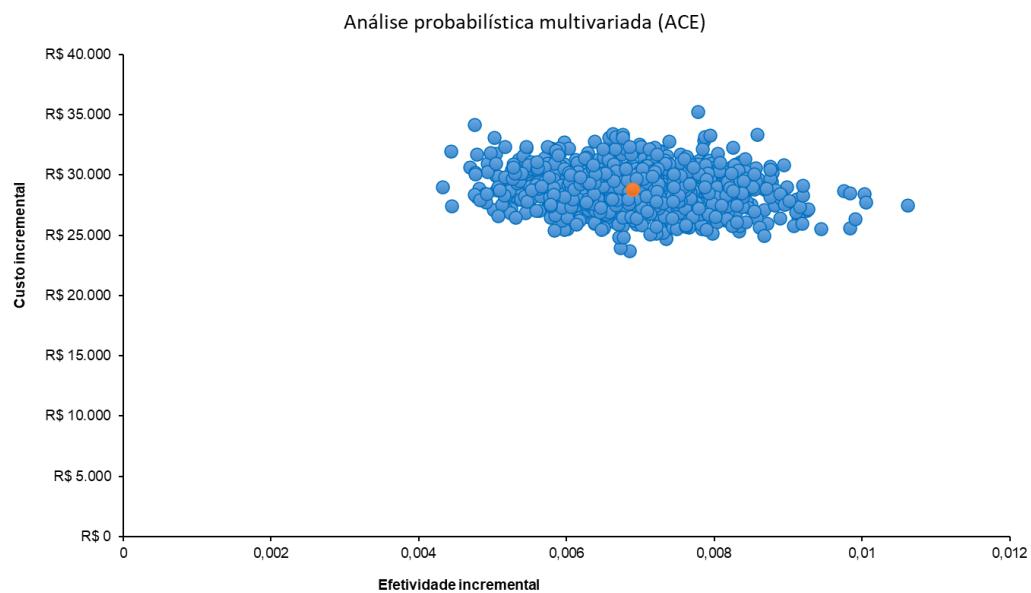
CMV: Citomegalovírus. DOA: Doença de órgão-alvo. Prob.: Probabilidade.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Semelhantemente, a PSA demonstrou que em todos os cenários estimados, o valganciclovir representa maior custo e maior efetividade (Figura 17).

Figura 17 - Resultados da análise de sensibilidade multivariada para ACE

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



Fonte: Elaboração própria.

Valganciclovir oral vs Ganciclovir intravenoso

Para fins de realizar uma análise comparativa entre os custos relacionados com o tratamento de valganciclovir oral e ganciclovir intravenoso, foi realizada uma avaliação econômica do tipo custo-minimização (ACM). Para construção desse modelo foi realizada uma revisão da literatura com objetivo de verificar se a eficácia entre os medicamentos é equivalente para o tratamento de retinite por CMV, em pacientes imunossuprimidos pelo HIV. Assumindo que a eficácia de ambos os medicamentos é a mesma, foi realizada uma ACM.

Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist* CHEERS Task Force Report – 2022 55 e os principais aspectos da análise estão summarizados no Quadro 28.

Quadro 28 - Características do modelo de análise de custo-efetividade

População-alvo	Indivíduos adultos, imunossuprimidos pelo HIV e com retinite por CMV.
Perspectiva de análise	Sistema único de saúde (SUS)
Intervenção	Valganciclovir 450 mg comprimido
Comparador	Ganciclovir 5 mg/kg intravenoso
Horizonte temporal	Tempo de tratamento (1 ano)
Medida de efetividade	Progressão da retinite por CMV
Estimativa de custos	Custos médicos diretos e indiretos
Moeda	Real (R\$)

Taxa de desconto	Não foi aplicado taxa de desconto
Modelo escolhido	Análise de custo-minimização realizada por microcusteio
Análise de sensibilidade	Determinística

Fonte: Elaboração própria.

MÉTODOS ACM VALGANCICLOVIR vs GANCICLOVIR

População-alvo

A população deste modelo é compreendida por indivíduos adultos imunossuprimidos pelo HIV com retinite causada pelo CMV.

Perspectiva

A avaliação foi realizada sob a perspectiva do SUS. Os custos foram extraídos do BPS e SIGTAP.

Intervenção

O medicamento avaliado é o cloridrato de valganciclovir 450 mg, sob forma farmacêutica de comprimidos revestidos.

Comparadores

O medicamento comparador é o ganciclovir intravenoso, na apresentação de bolsa de 250 mL. A escolha do comparador foi com base na demanda interna solicitada, considerando que o ganciclovir sódico é potencialmente teratogênico e carnicogênico em humanos.

Horizonte temporal

O horizonte temporal selecionado foi em um ano de tratamento. Diante do horizonte temporal curto, não foi considerada aplicação de taxas de desconto.

Taxa de desconto

Não foi aplicada taxa de desconto devido ao curto horizonte temporal.

Estimativa de recursos e custos

Os custos diretos e indiretos associados à utilização dos medicamentos foram contemplados nesta análise. Os esquemas posológicos foram calculados levando em consideração o peso médio de um paciente de 70 kg, com ajustes realizados quando necessário conforme o peso.

O tratamento da retinite por CMV é dividido em duas etapas. A primeira etapa, de indução, terá a duração de 21 dias para ambos os medicamentos. Já a segunda etapa, conhecida como manutenção ou profilaxia secundária, terá uma duração entre 112 e 150 dias de tratamento, dependendo do medicamento utilizado. No caso do valganciclovir, o tempo da fase de manutenção foi estimado em 150 dias, correspondente ao período médio de utilização em um estudo observacional identificado por meio de busca manual nas bases de dados⁴⁵ (Tabela 16). Quanto ao ganciclovir, o tempo da fase de manutenção foi considerado em 150 dias, conforme indicado pelo estudo observacional (Tabela 15).

Tabela 15 - Microusteio Ganciclovir

Parâmetro	Quantidade	Frequência	Custo unitário	Custo total	Referência
Ganciclovir 5 mg/kg/BID/ (bolsa 250mL) - indução	4	21 dias	R\$ 72,00	R\$ 6.048,00	BPS
Ganciclovir 5 mg/kg/dia (bolsa 250mL) - MID manutenção	2	150 dias	R\$ 72,00	R\$ 21.600,00	BPS
Peso paciente (kg)	70	-	-	-	Nota técnica No 475/2022- CGAHV/.DCCI/S VS/MS
Internação hospitalar - tratamento clínico de intercorrências oftalmológicas de origem infecciosa	21	21 dias	R\$ 100,53	R\$ 2.118,69	Tabwin*
Administração de medicamento	1	150 dias	R\$ 0,63	R\$ 94,50	SIGTAP

Total**R\$ 29.861,19**

*Tabwin: Busca Tabwin para registros do ano de 2021 com internação hospitalar pelo CID H-30 – Inflamação coriorretiniana.

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 16 - Microcusteio Valganciclovir

Parâmetro	Quantidade	Frequência	Custo unitário	Custo total	Referências
Valganciclovir 450mg - indução	4	21 dias	R\$100,89	R\$ 8.474,76	BPS
Valganciclovir 450mg - manutenção	2	150 dias	R\$100,89	R\$ 30.267,00	BPS
Total				R\$ 38.741,76	

Fonte: Elaboração própria.

Modelo econômico

A ACM foi realizada através do modelo de microcusteio, considerando os custos médicos diretos e indiretos associados com o tratamento da retinite causada pelo CMV em pacientes imunossuprimidos pelo HIV.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística univariada foi conduzida, variando os parâmetros que possuem maiores incertezas e influências sobre o modelo, cujos resultados são apresentados em um gráfico de tornado. Devido à ausência de intervalo de confiança na literatura para os parâmetros avaliados, os valores mínimos e máximos considerados nesta análise de sensibilidade correspondem a uma variação de 20% (

Tabela 17). Para análise, foi considerado o fator de correção de custos de 2,8 para fins de correção dos valores obtidos pelo SIGTAP⁷⁸.

Tabela 17 - Parâmetros análise de sensibilidade

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo	
Fator de correção custos	1	1	2,8	Ministério da Saúde
Peso paciente (kg)	70	56	84	Nota técnica No 475/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS
Tempo indução ganciclovir (dias)	21	7	28	

Tempo manutenção com ganciclovir (dias)	150	120	210	Martin et al., 2002
Custo ganciclovir unitário	R\$ 72,00	R\$ 57,6	R\$ 86,4	BPS
Custo diária internação	R\$ 100,89	R\$ 80,712	R\$ 121,07	BPS
Tempo indução valganciclovir (dias)	21	16,8	25,2	Martin et al., 2002
Tempo manutenção com valganciclovir (dias)	150	120	210	Martin et al., 2002
Custo valganciclovir unitário	R\$ 100,89	R\$ 80,712	R\$ 121,07	BPS

Fonte: Elaboração própria.

RESULTADOS

Com base na análise de eficácia e segurança descrita por Martin et al. (2002)³⁸, os resultados consistentes de eficácia e segurança observados para ambos os tratamentos avaliados são equivalentes. Assim, a análise de custo-minimização, mensurou a diferença entre os custos dos tratamentos. Os resultados indicam que o tratamento utilizando ganciclovir intravenoso em bolsa de 250 mL é economicamente mais vantajoso, apresentando uma economia de R\$ 8.880,57 em comparação com o tratamento que envolve o uso de valganciclovir oral (Tabela 18).

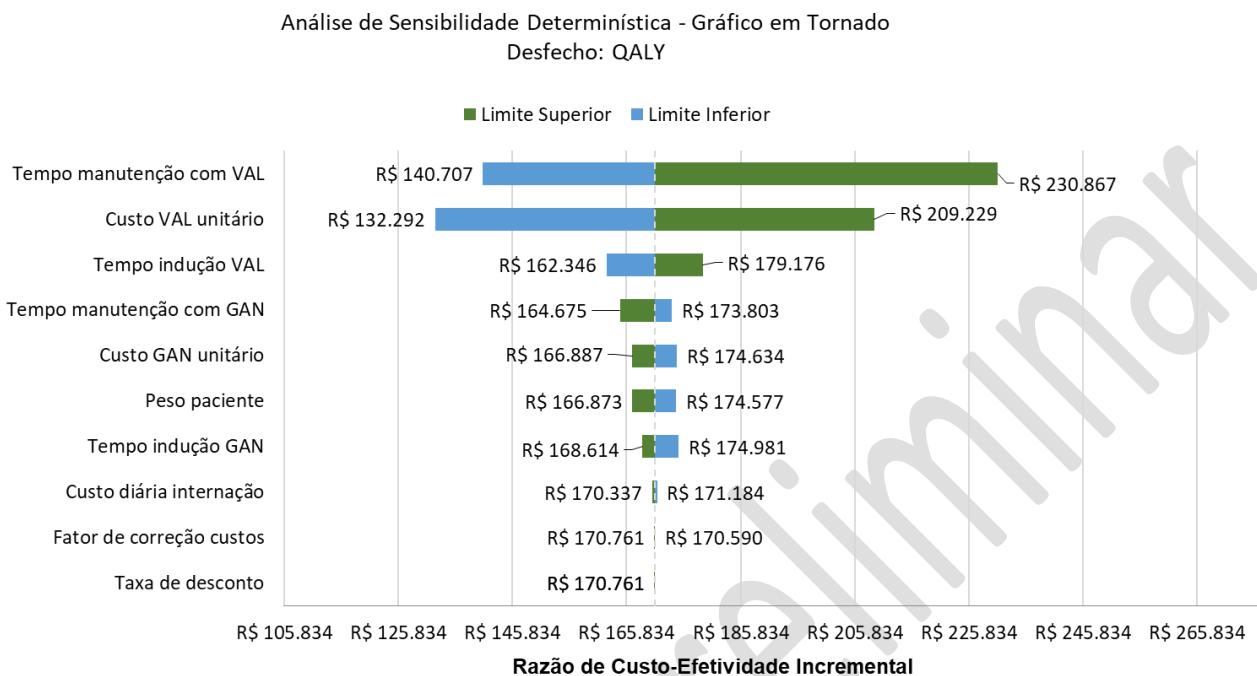
Tabela 18 - Resultado Custo-minimização

Medicamento	Custo	Dif. Custo
Valganciclovir	R\$ 38.741,76	
Ganciclovir	R\$ 29.861,19	R\$ 8.880,57

Fonte: Elaboração própria

A análise de sensibilidade determinística demonstrou que o fator tempo de manutenção com valganciclovir e custo unitário valganciclovir, como os parâmetros com maior impacto no resultado da ACM (Figura 18).

Figura 18 - Análise de sensibilidade determinística



Fonte: Elaboração própria.

LIMITAÇÕES

Algumas limitações foram identificadas durante a condução das avaliações econômicas. Na ACE realizada para os medicamentos ganciclovir e valganciclovir, o tempo de tratamento nas fases de indução e manutenção pode apresentar variações de acordo com a resposta individual do paciente e a decisão médica, sendo esses parâmetros os mais incertos e com maior influência sobre os custos do tratamento, introduzindo consideráveis incertezas nos resultados.

Na ACM, as principais limitações estão relacionadas às incertezas do tempo de internação para administração intravenosa do medicamento ganciclovir durante o período de tratamento, bem como o tempo de uso dos medicamentos durante a fase de manutenção. Tais parâmetros podem influenciar significativamente o custo final de cada terapia avaliada. Como forma de contornar essas incertezas, esses parâmetros foram considerados nas análises de sensibilidade.

Ressalta-se também que esta ACM não considerou aspectos importantes relacionados à perspectiva do paciente, como qualidade de vida, adequação ao tratamento, acessibilidade geográfica e outros fatores que poderiam impactar, inclusive, na adesão ao tratamento. Portanto, embora o uso do ganciclovir tenha apresentado menor custo em relação

ao valganciclovir, esse resultado pode estar superestimado devido à ausência de desfechos relacionados às preferências dos pacientes.

Relatório preliminar

129

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



REFERÊNCIAS

1. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:1–22.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília - DF; 2018. 412 p.
3. World Health Organization/WHO. HIV. 2022.
4. UNAIDS Brasil. Estatísticas. 2023.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Vol. 53 Nº 01. *Bol Epidemiológico.* 2022;53:1–15.
6. Ministério da Saúde. Tratamento. 2022.
7. Delfino VDFR, Carvalho FPB de, Silva FG da, Silva AKLC, Silva LAM da, Isoldi DMR. HIV/AIDS e as Infecções Oportunistas. *Rev Enferm UFPE line.* 2021;15:1–19.
8. Djawe K, Buchacz K, Hsu L, Chen M-J, Selik RM, Rose C, et al. Mortality Risk After AIDS-Defining Opportunistic Illness Among HIV-Infected Persons—San Francisco, 1981–2012. *J Infect Dis.* 2015;212:1366–75.
9. Terra AP, Silva-Vergara ML, Gomes RA, Pereira CL, Simpson AJ, Caballero OL. Monitoramento de pacientes com AIDS para o desenvolvimento de doença por citomegalovírus (CMV) usando-se PCR multiplex. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33:583–9.
10. Castro MC e, Ferreira LG, Paraguassu MJS, Rodrigues SG, Santos OP dos, Borges CJ, et al. Perfil epidemiológico de pacientes HIV positivos coinfetados com o *Toxoplasma gondii*, Citomegalovírus e *Trypanosoma cruzi*. *Itiner Reflectionis.* 2021;17:01–18.
11. Matos SB de. Citomegalovírus: uma revisão da patogenia, epidemiologia e diagnóstico da infecção. *Rev Saúde.com.* 2011;7:44–57.
12. Lobato-Silva D de F. Citomegalovírus: epidemiologia baseada em dados de soroprevalência. *Rev Pan-Amaz Saude.* 2016;7:213–9.
13. Leal AA, Duarte. Estudo da epidemiologia da infecção por Citomegalovírus em crianças da Beira Interior - Experiência Profissionalizante na vertente de Investigação, Farmácia Hospitalar e Comunitária. 2014.
14. Joel Machado Junqueira J, Marçal Sancho T, Aparecida dos Santos V. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. :86–2008.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 2018. 410 p.

16. Bogoni G, Lucas Júnior RM, Reis Schneider GA, Castanheira de Souza NF, Carvalho MK, Marcusso RM, et al. Cytomegalovirus retinitis in hospitalized people living with HIV in the late antiretroviral therapy era in São Paulo, Brazil. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2023;34:48–53. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09564624221135294>
17. Kenneth M. Kaye. Infecção por citomegalovírus (CMV). 2021.
18. BRASIL M da S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos Módulo 2: Coinfecções e Infecções Oportunistas - Relatório de Recomendação. 2023; Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/PCDTManejodalInfecopeloHIVemAdultosMdulo2Coinfecedes.docx.pdf>
19. Atul Humar. Valganciclovir for cytomegalovirus prevention and treatment.
20. Jung D, Dorr A. Single-Dose Pharmacokinetics of Valganciclovir in HIV-and CMV-Seropositive Subjects.
21. Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda. Cloridrato de valganciclovir - Bula Profissional da Saúde.
22. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Bula do Medicamento. Valcyte® (cloridrato de valganciclovir).
23. Eurofarma. Ganciclovir sódico - Bula para profissional de saúde.
24. Martin DF, Uan Ierra -m Adero JS, Haron Almsley SW, Ichard W Olitz RA, Atherine Acey KM, Anos Eorgiou PG, et al. A Controlled Trial of Valganciclovir as Induction Therapy for Cytomegalovirus Retinitis. *N Engl J Med.* 2002;346:1119–26.
25. Faulds D, Heel RC. Ganciclovir: A Review of its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in Cytomegalovirus Infections. *Drugs.* 1990;39:597–638.
26. Brasil M da SS de V em S. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS. <https://www.gov.br/aids/pt-br>. 2018. 410 p.
27. Conselho regional de enfermagem de Santa Catarina. PARECER COREN/SC N° 005/CT/2020. <https://www.CORENsc.gov.br> Florianópolis; 2013 p. 6–11.
28. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510236400184/?substancia=5068>. 2002.
29. European AIDS Clinical Society. GUIDELINES. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv110_oct2021.pdf. 2021;1:0–149.
30. Arantes TEF e, Renato Garcia C, Jamile Ferreira Saraceno J, Muccioli C. Características e evolução clínica da retinite

por citomegalovírus em pacientes com AIDS na era da terapia antirretroviral potente. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73:16–21.

31. Jillian Murray. Treating HIV-associated cytomegalovirus retinitis with oral valganciclovir and intra-ocular ganciclovir by primary HIV clinicians in southern Myanmar: a retrospective analysis of routinely collected data.
32. Kotler DP, Culpepper-Morgan JA, Tierney AR, Klein EB. TREATMENT OF DISSEMINATED CYTOMEGALOVIRUS INFECTION WITH 9-(1,3 DIHYDROXY-2-PROPOXYMETHYL)GUANINE: EVIDENCE OF PROLONGED SURVIVAL IN PATIENTS WITH THE ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME. *AIDS Res.* 1986;2:1–10.
33. Holland GN, Buhles WC, Mastre B, Kaplan HJ. A Controlled Retrospective Study of Ganciclovir Treatment for Cytomegalovirus Retinopathy: Use of a Standardized System for the Assessment of Disease Outcome. *Arch Ophthalmol.* 1989;107:1759–66.
34. Holland GN, Shuler JD. Progression Rates of Cytomegalovirus Retinopathy in Ganciclovir-Treated and Untreated Patients. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1435–42.
35. Dieterich DT, Kotler DP, Busch DF, Crumpacker C, Du Mond C, Dearmand B, et al. Ganciclovir treatment of cytomegalovirus colitis in AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *J Infect Dis.* 1993;167:278–82.
36. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, Crumpacker C, Spector SA, Feinberg J, et al. Low Rate of CMV End-Organ Disease in HIV-Infected Patients Despite Low CD4+ Cell Counts and CMV Viremia: Results of ACTG Protocol A5030. *HIV Clin Trials.* 2009;10:143–52.
37. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Epling L, Teague J, Jacobson MA, et al. Valganciclovir Reduces T Cell Activation in HIV-Infected Individuals With Incomplete CD4+ T Cell Recovery on Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* 2011;203:1474–83.
38. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1^a edição. Brasília - DF; 2014. 1–74 p.
39. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2^a Edição. 2014. 131 p.
40. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.

41. Reis Schneider GA, Bogoni G, Castanheira NF, Lucas Júnior RM, Vidal JE. AIDS-related gastrointestinal cytomegalovirus end-organ disease: A retrospective cohort study at a tertiary center in São Paulo, Brazil. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2023; Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09564624231222962>
42. Scottish Medicines Consortium. Valganciclovir powder for 50mg/ml oral solution (Valcyte).
43. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). VALGANCICLOVIR.
44. Mattioni S, Pavie J, Porcher R, Scieux C, Denis B, De Castro N, et al. Assessment of the efficacy and safety of pre-emptive anti-cytomegalovirus (CMV) therapy in HIV-infected patients with CMV viraemia. *Int J STD AIDS*. 2015;26:306–12.
45. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 13];5:1–10. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
46. Boivin G, Gilbert C, Gaudreau A, Greenfield I, Sudlow R, Roberts NA. Rate of Emergence of Cytomegalovirus (CMV) Mutations in Leukocytes of Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome Who Are Receiving Valganciclovir as Induction and Maintenance Therapy for CMV Retinitis. *J Infect Dis*. 2001;184:1598–602.
47. Dieterich DT, Kotler DP, Busch DF, Crumpacker C, Mond C Du, Dearmand B, et al. Ganciclovir Treatment of Cytomegalovirus Colitis in AIDS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study. *J Infect Dis*. 1993;167:278–82.
48. Junqueira JMJ, Sancho TM, dos Santos VA. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. *NewsLab*. 2008;8:86–2008.
49. Yoo SG, Han K Do, Lee KH, Lim J, La Y, Kwon DE, et al. Epidemiological changes in cytomegalovirus end-organ diseases in a developed country: A nationwide, general-population-based study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022;55:812–9.
50. Pires VAM. Retinite a Citomegalovírus em doente com SIDA – Caso Clínico e Revisão de Literatura. 2016;1–20.
51. Hossne RS, Prado RG, Bakonyi Neto A. Colite por citomegalovirus em paciente transplantada renal: relato de caso e revisão da literatura. *Rev Bras Coloproctol*. 2007;27:214–8.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília - DF; 2012. 76 p.
53. Ferreira-da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de

- impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012 [cited 2023 Mar 16];28:1223–38. Available from: <http://www.scielo.br/j/csp/a/BnNh54N8pnpfWffMc7jFfvh/?lang=pt>
54. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e T. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos [Internet]. Ministério da Saúde. 2012. 76 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf

Relatório preliminar

ANEXO 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise Impacto Orçamentário

Valganciclovir e ganciclovir para profilaxia e tratamento de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV

APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação dos medicamentos valganciclovir 450 mg comprimido e ganciclovir 5 mg/mL intravenoso para tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (CGAHV/DATHI/SVSA/MS). O presente estudo foi elaborado pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário do valganciclovir e do ganciclovir para a indicação proposta na perspectiva do SUS.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

INTRODUÇÃO

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário (IO) com a simulação da incorporação do ganciclovir intravenoso (bolsa com 250 mL) e valganciclovir oral (comprimido 450 mg) para o tratamento de retinite causada por CMV em PVHA, no SUS.

MÉTODOS

Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde⁷⁹.

Horizonte temporal

Em concordância com as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS, foi adotado o horizonte temporal de cinco anos⁷⁹.

Preço proposto para incorporação

Foram considerados os menores preços praticados em compras públicas registradas no BPS nos últimos 18 meses, conforme Quadro 29. A consulta ao BPS foi realizada em fevereiro de 2024.

Custos de tratamento

Os custos de aquisição do valganciclovir e ganciclovir foram estimados considerando os valores descritos na ACM, de modo que foram mantidos os esquemas posológicos para o tratamento da retinite e os preços de compras públicas registradas no BPS (Quadro 29).

Quadro 29 – Custos unitários de ganciclovir e valganciclovir considerados na AIO

Medicamento	Custo (R\$)
Cloridrato de valganciclovir - comprimido 450 mg	100,89
Ganciclovir - bolsa 250 mL	72,00

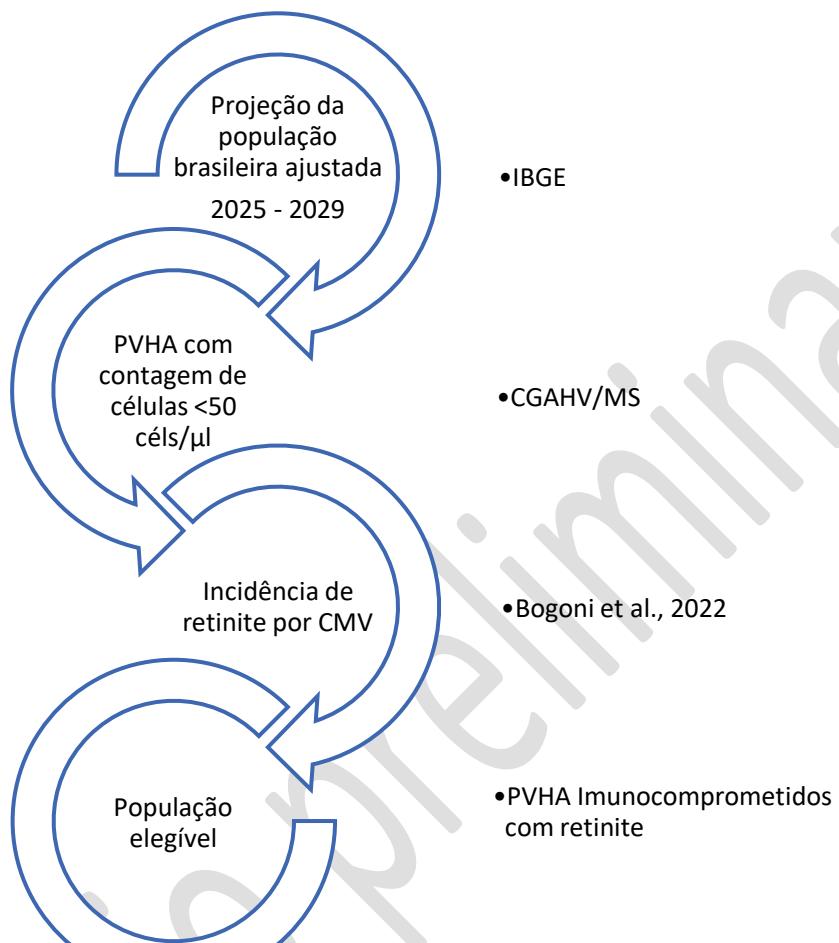
¹ Compras realizadas entre agosto de 2022 e fevereiro de 2024, conforme Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) em fevereiro de 2024.

Fonte: Elaboração própria.

População

A população incluída na AIO refere-se às PVHA com contagem de células T CD4+ < 50 células/ μ l que apresentarão retinite por CMV. Para a estimativa da população elegível, foi adotado o método de estimativa epidemiológica. O cálculo considerou uma projeção da população brasileira para os próximos cinco anos (2025 a 2029). A projeção inicial foi calculada pelo IBGE e foi ajustada para 5% a menos, dado que o censo realizado em 2022 registrou uma população aproximadamente 5% menor que o projetado pelo Instituto para o mesmo ano. A quantidade de PVHA com contagem de células < 50 células/ μ l foi obtida através da Coordenação Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais e refere-se ao ano de 2021. Assumiu-se que esse valor de PVHA se manteria, nos anos seguintes, proporcional à variação da população brasileira. Esse valor foi PVHA com contagem de células T CD4+ específica foi ajustado pela probabilidade de desenvolvimento de retinite obtida de recente estudo observacional brasileiro¹⁶.

Figura 19 - Racional para a estimativa da população elegível



Fonte: Elaboração própria

Os resultados da estimativa de população elegível podem ser conferidos no Quadro 3030.

Quadro 30 - PVHIV com contagem de células < 50 células CD4/µL e apresentam retinite e por CMV entre 2025 e 2029 no Brasil

	2025	2026	2027	2028	2029
População brasileira estimada	207.849.630	209.071.355	210.237.344	211.346.141	212.397.242
PVHIV com contagem de células <50 células CD4/µL	7.187	7.229	7.269	7.308	7.344
PVHIV com retinite por CMV	122	123	124	124	125

CMV: Citomegalovírus. PVHIV: Pessoas que vivem com HIV.

Fonte: Elaboração própria.

Market Share

Foram propostos quatro cenários: Cenário atual e três cenários propostos. O Cenário atual considerou que todos os pacientes elegíveis não estão recebendo o tratamento para retinite. O Cenário proposto 1 considerou apenas a incorporação do ganciclovir de modo que todos os pacientes elegíveis utilizariam o antiviral. O Cenário proposto 2 considerou a incorporação dos dois medicamentos e que, a cada ano, metade dos pacientes elegíveis utilizariam ganciclovir e a outra metade utilizaria valganciclovir. O Cenário 3 também considerou a incorporação dos dois medicamentos. O ganciclovir iniciaria o primeiro ano com 80% da participação no mercado e essa participação reduziria 20% nos anos seguintes chegando a 0% no último ano. Neste cenário o valganciclovir substituiria progressivamente o ganciclovir (Quadro 31).

Quadro 31 - Cenários de market share propostos para o ganciclovir

	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário Atual					
Ausência de tratamento	100%	100%	100%	100%	100%
Ganciclovir	0%	0%	0%	0%	0%
Valganciclovir	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário proposto 1					
Ausência de tratamento	0%	0%	0%	0%	0%
Ganciclovir	100%	100%	100%	100%	100%
Valganciclovir	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário proposto 2					
Ausência de tratamento	0%	0%	0%	0%	0%
Ganciclovir	50%	50%	50%	50%	50%
Valganciclovir	50%	50%	50%	50%	50%
Cenário proposto 3					
Ausência de tratamento	0%	0%	0%	0%	0%
Ganciclovir	80%	60%	40%	20%	0%
Valganciclovir	20%	40%	60%	80%	100%

Fonte: Elaboração própria.

Perspectiva

Impacto orçamentário calculado sob a perspectiva do SUS.

Horizonte temporal

Em concordância com as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS, foi adotado o horizonte temporal de cinco anos, no caso, de 2025 a 2029^{80,81}.

RESULTADOS

A Tabela 19 apresenta o resultado da AIO considerando todos os cenários propostos. No Cenário proposto 1, o custo acumulado em cinco anos da incorporação do ganciclovir foi de R\$ 17.079.253,37. No Cenário proposto 2, a incorporação dos dois antivirais compartilhando, cada um, metade do mercado resultou em um custo acumulado de R\$ 8.539.626,69 para o ganciclovir e de R\$ 11.966.164,25 para o valganciclovir. No Cenário proposto 3, o ganciclovir acumularia um custo total de R\$ 6.794.744,26 para o ganciclovir e de R\$ 14.411.183,27 para o valganciclovir.

Tabela 19 - Estimativa do número de pessoas elegíveis ao tratamento com ganciclovir para cada cenário, conforme market share

	2025	2026	2027	2028	2029	TOTAL
Cenário Atual						
Ausência de tratamento (R\$)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ganciclovir (R\$)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Valganciclovir (R\$)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Cenário proposto 1						
Ausência de tratamento (R\$)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ganciclovir (R\$)	3.377.871,93	3.397.827,41	3.416.777,07	3.434.797,24	3.451.879,73	17.079.253,37
Valganciclovir (R\$)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Cenário proposto 2						
Ausência de tratamento (R\$)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ganciclovir (R\$)	1.688.985,87	1.698.913,70	1.708.388,53	1.717.398,62	1.725.939,86	8.539.626,69
Valganciclovir (R\$)	2.366.694,03	2.380.605,28	2.393.881,91	2.406.507,30	2.418.475,73	11.966.164,25
Cenário proposto 3						
Ausência de tratamento (R\$)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ganciclovir (R\$)	2.702.377,55	2.038.696,44	1.366.710,83	686.959,45	0,00	6.794.744,26
Valganciclovir (R\$)	946.677,61	1.904.484,23	2.872.658,29	3.850.411,68	4.836.951,47	14.411.183,27

Fonte: Elaboração própria.

LIMITAÇÕES

Não foram considerados outros custos além dos relacionados à aquisição dos dois medicamentos. Além disso, a população elegível desta AIO não contabilizou a incidência de colite por CMV, visto que se trata de uma doença com baixa incidência e, consequentemente, população pequena.

Relatório preliminar

REFERÊNCIAS

1. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:1–22.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília - DF; 2018. 412 p.
3. World Health Organization/WHO. HIV. 2022.
4. UNAIDS Brasil. Estatísticas. 2023.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Vol. 53 Nº 01. *Bol Epidemiológico.* 2022;53:1–15.
6. Ministério da Saúde. Tratamento. 2022.
7. Delfino VDFR, Carvalho FPB de, Silva FG da, Silva AKLC, Silva LAM da, Isoldi DMR. HIV/AIDS e as Infecções Oportunísticas. *Rev Enferm UFPE line.* 2021;15:1–19.
8. Djawe K, Buchacz K, Hsu L, Chen M-J, Selik RM, Rose C, et al. Mortality Risk After AIDS-Defining Opportunistic Illness Among HIV-Infected Persons—San Francisco, 1981–2012. *J Infect Dis.* 2015;212:1366–75.
9. Terra AP, Silva-Vergara ML, Gomes RA, Pereira CL, Simpson AJ, Caballero OL. Monitoramento de pacientes com AIDS para o desenvolvimento de doença por citomegalovírus (CMV) usando-se PCR multiplex. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33:583–9.
10. Castro MC e, Ferreira LG, Paraguassu MJS, Rodrigues SG, Santos OP dos, Borges CJ, et al. Perfil epidemiológico de pacientes HIV positivos coinfetados com o *Toxoplasma gondii*, Citomegalovírus e *Trypanosoma cruzi*. *Itiner Reflectionis.* 2021;17:01–18.
11. Matos SB de. Citomegalovírus: uma revisão da patogenia, epidemiologia e diagnóstico da infecção. *Rev Saúde.com.* 2011;7:44–57.
12. Lobato-Silva D de F. Citomegalovírus: epidemiologia baseada em dados de soroprevalência. *Rev Pan-Amaz Saude.* 2016;7:213–9.
13. Leal AA, Duarte. Estudo da epidemiologia da infecção por Citomegalovírus em crianças da Beira Interior - Experiência Profissionalizante na vertente de Investigação, Farmácia Hospitalar e Comunitária. 2014.
14. Joel Machado Junqueira J, Marçal Sancho T, Aparecida dos Santos V. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. :86–2008.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em

Adultos. 2018. 410 p.

16. Bogoni G, Lucas Júnior RM, Reis Schneider GA, Castanheira de Souza NF, Carvalho MK, Marcusso RM, et al. Cytomegalovirus retinitis in hospitalized people living with HIV in the late antiretroviral therapy era in São Paulo, Brazil. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2023;34:48–53. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09564624221135294>
17. Kenneth M. Kaye. Infecção por citomegalovírus (CMV). 2021.
18. BRASIL M da S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos Módulo 2: Cinfecções e Infecções Oportunistas - Relatório de Recomendação. 2023; Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/PCDTManejodaInfecopeloHVemAdultosMdulo2Cinfeces.docx.pdf>
19. BMJ Best Practice. Infecção pelo Citomegalovírus. [Internet]. 2024. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/560>
20. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association and the IDS of A. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf>
21. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* [Internet]. 2019;33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13512>
22. Silva F, Ficher KN, Viana L, Coelho I, Rezende JT, Wagner D, et al. Presumed cytomegalovirus retinitis late after kidney transplant. *Brazilian J Nephrol* [Internet]. 2022;44:457–61. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002022000300457&tlang=en
23. N Lagasse, I Dhooge PG. Congenital CMV-infection and hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2000;54.
24. European AIDS Clinical Society. GUIDELINES. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv110_oct2021.pdf. 2021;1:0–149.
25. MICHAELS MG, GREENBERG DP, SABO DL, WALD ER. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2003;22:504–8. Available from: <https://journals.lww.com/00006454-200306000-00005>

26. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* [Internet]. 2007;17:253–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.535>
27. Revello M. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* [Internet]. 2004;29:71–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653203002725>
28. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Brito RMM, Isaac M de L, Oliveira PF de C e, Boppana S, et al. Birth Prevalence and Natural History of Congenital Cytomegalovirus Infection in a Highly Seroimmune Population. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;49:522–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/600882>
29. Marin LJ, Santos de Carvalho Cardoso E, Bispo Sousa SM, Debortoli de Carvalho L, Marques Filho MF, Raiol MR, et al. Prevalence and clinical aspects of CMV congenital Infection in a low-income population. *Virol J* [Internet]. 2016;13:148. Available from: <http://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-016-0604-5>
30. Duryea EL, Sánchez PJ, Sheffield JS, Jackson GL, Wendel GD, McElwee BS, et al. Maternal Human Immunodeficiency Virus Infection and Congenital Transmission of Cytomegalovirus. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2010;29:915–8. Available from: <https://journals.lww.com/00006454-201010000-00006>
31. Adachi K, Xu J, Ank B, Watts DH, Camarca M, Mofenson LM, et al. Congenital Cytomegalovirus and HIV Perinatal Transmission. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2018;37:1016–21. Available from: <https://journals.lww.com/00006454-201810000-00015>
32. Saúde M DA. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. *Brasília - DF* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 4]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia->
33. Atul Humar. Valganciclovir for cytomegalovirus prevention and treatment.
34. Jung D, Dorr A. Single-Dose Pharmacokinetics of Valganciclovir in HIV-and CMV-Seropositive Subjects.
35. Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda. Cloridrato de valganciclovir - Bula Profissional da Saúde.
36. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Bula do Medicamento. Valcyte® (cloridrato de valganciclovir).
37. Eurofarma. Ganciclovir sódico - Bula para profissional de saúde.
38. Martin DF, Uan Ierra -m Adero JS, Haron Almsley SW, Ichard W Olitz RA, Atherine Acey KM, Anos Eorgiou PG, et al. A Controlled Trial of Valganciclovir as Induction Therapy for Cytomegalovirus Retinitis. *N Engl J Med.* 2002;346:1119–26.
39. Faulds D, Heel RC. Ganciclovir: A Review of its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic

- Efficacy in Cytomegalovirus Infections. *Drugs*. 1990;39:597–638.
40. Brasil M da SS de V em S. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS. <https://www.gov.br/aids/pt-br>. 2018. 410 p.
41. Conselho regional de enfermagem de Santa Catarina. PARECER COREN/SC N° 005/CT/2020. <https://www.CORENsc.gov.br> Florianópolis; 2013 p. 6–11.
42. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510236400184/?substancia=5068>. 2002.
43. Anvisa. Consulta: Medicamentos. 2023. 2023.
44. Arantes TEF e, Renato Garcia C, Jamile Ferreira Saraceno J, Muccioli C. Características e evolução clínica da retinite por citomegalovírus em pacientes com AIDS na era da terapia antirretroviral potente. *Arq Bras Oftalmol*. 2010;73:16–21.
45. Jillian Murray. Treating HIV-associated cytomegalovirus retinitis with oral valganciclovir and intra-ocular ganciclovir by primary HIV clinicians in southern Myanmar: a retrospective analysis of routinely collected data.
46. Kotler DP, Culpepper-Morgan JA, Tierney AR, Klein EB. TREATMENT OF DISSEMINATED CYTOMEGALOVIRUS INFECTION WITH 9-(1,3 DIHYDROXY-2-PROPOXYMETHYL)GUANINE: EVIDENCE OF PROLONGED SURVIVAL IN PATIENTS WITH THE ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME. *AIDS Res*. 1986;2:1–10.
47. Holland GN, Buhles WC, Mastre B, Kaplan HJ. A Controlled Retrospective Study of Ganciclovir Treatment for Cytomegalovirus Retinopathy: Use of a Standardized System for the Assessment of Disease Outcome. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:1759–66.
48. Holland GN, Shuler JD. Progression Rates of Cytomegalovirus Retinopathy in Ganciclovir-Treated and Untreated Patients. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1435–42.
49. Dieterich DT, Kotler DP, Busch DF, Crumpacker C, Du Mond C, Dearmand B, et al. Ganciclovir treatment of cytomegalovirus colitis in AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *J Infect Dis*. 1993;167:278–82.
50. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, Crumpacker C, Spector SA, Feinberg J, et al. Low Rate of CMV End-Organ Disease in HIV-Infected Patients Despite Low CD4+ Cell Counts and CMV Viremia: Results of ACTG Protocol A5030. *HIV Clin Trials*. 2009;10:143–52.
51. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Epling L, Teague J, Jacobson MA, et al. Valganciclovir Reduces T Cell Activation in

- HIV-Infected Individuals With Incomplete CD4+ T Cell Recovery on Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* 2011;203:1474–83.
52. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1^a edição. Brasília - DF; 2014. 1–74 p.
53. Mattioni S, Pavie J, Porcher R, Scieux C, Denis B, De Castro N, et al. Assessment of the efficacy and safety of pre-emptive anti-cytomegalovirus (CMV) therapy in HIV-infected patients with CMV viraemia. *Int J STD AIDS.* 2015;26:306–12.
54. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2^a Edição. 2014. 131 p.
55. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
56. Reis Schneider GA, Bogoni G, Castanheira NF, Lucas Júnior RM, Vidal JE. AIDS-related gastrointestinal cytomegalovirus end-organ disease: A retrospective cohort study at a tertiary center in São Paulo, Brazil. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2023; Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09564624231222962>
57. Prefeitura de Belo Horizonte. Relação Municipal de Medicamentos [Internet]. 2023. Available from: <https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2023/remume-2023.pdf>
58. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. REMEMG - Relação Estadual de Medicamentos - Minas Gerais [Internet]. 2024. Available from: https://saude.mg.gov.br/images/documentos/REMEMG_2024.pdf
59. Anvisa. Página Inicial Anvisa [Internet]. 2024. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
60. EudraCT. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT) [Internet]. 2024. Available from: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
61. Clinical Trials. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. [Internet]. 2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson's+Disease+Dementia&aggFilters=phase:4+3,status:act+com+not+rec>
62. Cortellis. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. 2024. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>

63. Scottish Medicines Consortium. Valganciclovir powder for 50mg/ml oral solution (Valcyte).
64. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). VALGANCICLOVIR.
65. Brasil M da S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo Da Infecção pelo HIV em Adultos. *PCDT* [Internet]. 2013; Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_manejo_hiv_adultos.pdf
66. Reuters T. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. [Internet]. Clarivate Analytics. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/login>
67. European Patent Office. EPO [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_E
68. Economia M da. Pesquisa em Propriedade Industrial [Internet]. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). [cited 2023 Oct 2]. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>
69. FDA. ORANGE BOOK [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>
70. World Intellectual Property Organization. WIPO [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>
71. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 13];5:1–10. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
72. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 13];372. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
73. Dieterich DT, Kotler DP, Busch DF, Crumpacker C, Mond C Du, Dearmand B, et al. Ganciclovir Treatment of Cytomegalovirus Colitis in AIDS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study. *J Infect Dis*. 1993;167:278–82.
74. Junqueira JMJ, Sancho TM, dos Santos VA. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. *NewsLab*. 2008;8:86–2008.
75. Yoo SG, Han K Do, Lee KH, Lim J, La Y, Kwon DE, et al. Epidemiological changes in cytomegalovirus end-organ diseases in a developed country: A nationwide, general-population-based study. *J Microbiol Immunol Infect*.

2022;55:812–9.

76. Pires VAM. Retinite a Citomegalovírus em doente com SIDA – Caso Clínico e Revisão de Literatura. 2016;1–20.
77. Hossne RS, Prado RG, Bakonyi Neto A. Colite por citomegalovirus em paciente transplantada renal: relato de caso e revisão da literatura. *Rev Bras Coloproctol*. 2007;27:214–8.
78. Ministério da Saúde FOC. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. *Ministério da Saúde*. 2018;118.
79. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília - DF; 2012. 76 p.
80. Ferreira-da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012 [cited 2023 Mar 16];28:1223–38. Available from: <http://www.scielo.br/j/csp/a/BnNh54N8pnpfWffMc7jFfvh/?lang=pt>
81. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e T. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos [Internet]. Ministério da Saúde. 2012. 76 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**