

# Relatório de **recomendação**

Nº 785

M E D I C A M E N T O

Novembro/2022

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

Brasília – DF  
2022

2022 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

*Elaboração, distribuição e informações*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de 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](mailto: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

Augusto Afonso Guerra Júnior

Juliana Alvares-Teodoro

Francisco de Assis Acurcio

Álex Brunno do Nascimento Martins

Bárbara Rodrigues Alvernaz dos Santos

Eduardo Henrique Ferreira Bambirra

Luana Oliveira Prata

Maiara Silva Araújo

Roberto Lúcio Muniz Júnior

*Monitoramento do horizonte tecnológico*

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

Thais Conceição Borges

*Perspectiva do paciente*

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

Andrija Oliveira Almeida

*Análise qualitativa da Consulta Pública*

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

Andrija Oliveira Almeida

*Revisão*

Wallace Breno Barbosa - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

*Coordenação*

Joslaine de Oliveira Nunes - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

*Supervisão*

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto dos Santos - DGITS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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, publicadas na literatura, 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 estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) 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<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro, que são avaliados criticamente.

**Quadro.** Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

## TABELA

<b>Tabela 1.</b> Análise de custo-efetividade de letermovir para profilaxia de infecção por CMV pós TCTH R+.	47
<b>Tabela 2.</b> Resultados da avaliação econômica conduzida para 100 dias de uso do letermovir.	47
<b>Tabela 3.</b> Análise de sensibilidade.	50
<b>Tabela 4.</b> Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário referente às probabilidades de ocorrência de eventos e custos relacionados ao tratamento com letermovir (com impostos) e sem letermovir.	52
<b>Tabela 5.</b> Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário referente às probabilidades de ocorrência de eventos e custos relacionados ao tratamento com letermovir (sem impostos) e sem letermovir.	52
<b>Tabela 6.</b> Cenário de difusão gradativa (inicia com taxa de 10% no 1º ano) – estimativa de impacto orçamentário incremental da incorporação do medicamento letermovir (com impostos).	53
<b>Tabela 7.</b> Cenário de difusão gradativa (inicia com taxa de 10% no 1º ano) – estimativa de impacto orçamentário incremental da incorporação do medicamento letermovir (sem impostos).	53
<b>Tabela 8.</b> Cenário de difusão acelerada (inicia com taxa de 40% no 1º ano) - estimativa de impacto orçamentário incremental da incorporação do medicamento letermovir (com impostos).	53
<b>Tabela 9.</b> Cenário de difusão acelerada (inicia com taxa de 40% no 1º ano) - estimativa de impacto orçamentário incremental da incorporação do medicamento letermovir (sem impostos).	54
<b>Tabela 10.</b> Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 60/2022, de acordo com a origem.	58
<b>Tabela 11.</b> Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 60/2022, no formulário técnico-científico.	58
<b>Tabela 12.</b> Análise de custo-efetividade de letermovir para profilaxia de infecção por CMV pós TCTH R+, considerando a nova proposta comercial.	66
<b>Tabela 13.</b> Cenário de difusão gradativa (inicia com taxa de 10% no 1º ano) – estimativa de impacto orçamentário incremental da incorporação do medicamento letermovir (com 17,80% de desconto).	67
<b>Tabela 14.</b> Cenário de difusão acelerada (inicia com taxa de 40% no 1º ano) - estimativa de impacto orçamentário incremental da incorporação do medicamento letermovir (com 17,80% de desconto).	67
<b>Tabela 15.</b> Caracterização geral dos respondentes (pessoas físicas) que participaram com contribuições de experiência ou opinião.	69

## QUADRO

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	13
<b>Quadro 2.</b> Preço da tecnologia proposto pelo demandante.	15
<b>Quadro 3.</b> Custo da profilaxia com letermovir.	15
<b>Quadro 4.</b> Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.	17
<b>Quadro 5.</b> Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo parecerista.	17



<b>Quadro 6.</b> Estudos incluídos pela nova busca. ....	19
<b>Quadro 7.</b> Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. ....	36
<b>Quadro 8.</b> Probabilidades de ocorrência de eventos. ....	39
<b>Quadro 9.</b> Custos de desfechos utilizados para avaliação econômica do demandante. ....	42
<b>Quadro 10.</b> Desfechos e probabilidades utilizados na nova avaliação econômica conduzida. ....	45
<b>Quadro 11.</b> Desfechos e valores utilizados para avaliação econômica conduzida. ....	46
<b>Quadro 12.</b> Medicamentos potenciais para o tratamento e profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores de transplantes de células tronco hematopoiéticas alogênico e soropositivos (R+) ao CMV. ....	55
<b>Quadro 13.</b> Preço da tecnologia proposta pelo demandante. ....	65
<b>Quadro 14.</b> Impacto orçamentário em cinco anos, considerando as diferentes propostas de preço e taxas de difusão... 67	
<b>Quadro 15.</b> Argumentos favoráveis à incorporação do letermovir no SUS presentes nas contribuições de experiência ou opinião. ....	70
<b>Quadro 16.</b> Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da consulta pública sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à tecnologia avaliada. ....	70

## FIGURA

<b>Figura 1.</b> Estudo P001 e todos os eventos adversos relatados em $\geq 10\%$ dos receptores de TCTH tratados com letermovir e em uma frequência pelo menos 2% superior que o placebo. ....	14
<b>Figura 2.</b> Questão estruturada no formato PICO - Modelo Demandante. ....	16
<b>Figura 3.</b> Fluxograma da nova seleção de estudos. ....	18
<b>Figura 4.</b> Classificação da qualidade da evidência apresentada pelo demandante. ....	33
<b>Figura 5.</b> Avaliação do risco de viés em estudos observacionais (ROBINS-I). ....	35
<b>Figura 6.</b> Avaliação do risco de viés em estudos clínicos experimentais (RoB 2.0). ....	35
<b>Figura 7.</b> Modelo árvore de decisão apresentada pelo demandante. ....	38
<b>Figura 8.</b> Preço da tecnologia proposto pelo demandante. ....	40
<b>Figura 9.</b> Resultados de custo (Coorte 1.000 pacientes). ....	43
<b>Figura 10.</b> Razões de custo-efetividade incremental (Coorte 1.000 pacientes). ....	44
<b>Figura 11.</b> Valores de referência para o limiar de custo-efetividade. ....	44
<b>Figura 12.</b> Árvore de decisão. ....	46
<b>Figura 13.</b> Gráfico de custo-efetividade para 65 dias de uso de letermovir. ....	47
<b>Figura 14.</b> Gráfico de custo-efetividade para 100 dias de uso de letermovir. ....	48
<b>Figura 15.</b> Análise de sensibilidade. ....	49
<b>Figura 16.</b> População elegível. ....	51
<b>Figura 17.</b> Resultados das avaliações econômicas apresentadas pela demandante. ....	66

<b>Figura 18.</b> Frequência de outros medicamentos para tratamento de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) com os quais os participantes da CP nº 60/2022 informaram ter tido experiência. ....	71
<b>Figura 19.</b> Efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos de outros medicamentos para tratamento de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) segundo a opinião de participantes da consulta pública. ....	72
<b>Figura 20.</b> Mapa temático das contribuições de experiência ou opinião referentes à Consulta Pública nº 60/2022. ....	73

1. APRESENTAÇÃO .....	6
2. CONFLITO DE INTERESSES .....	6
3. RESUMO EXECUTIVO .....	7
4. INTRODUÇÃO .....	10
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	10
4.2 Tratamento recomendado .....	12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	12
5.1 Preço proposto para incorporação .....	15
5.2 Custos da profilaxia .....	15
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	16
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante .....	16
<b>6.2 Nova busca de evidências</b> .....	17
<b>6.3 Evidência clínica</b> .....	18
6.3.1 Descrição dos estudos incluídos .....	19
6.3.2 Efeitos desejáveis da tecnologia .....	23
6.3.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	32
6.4 Certeza geral da evidência .....	32
6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	35
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	36
7.1. Avaliação econômica .....	36
<b>7.2. Reconstrução da avaliação econômica</b> .....	44
<b>7.3. Impacto orçamentário</b> .....	51
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	54
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	55
10. PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	56
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	56
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	57
13. CONSULTA PÚBLICA .....	57



13.1 Contribuições técnico-científicas.....	58
13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião .....	68
14. RECOMENDAÇÃO FINAL .....	74
15. DECISÃO .....	74
16. REFERÊNCIAS .....	75
17. ANEXOS .....	80
Anexo 1 – Estratégia de busca do demandante .....	80
Anexo 2 – Nova estratégia de busca .....	82
Anexo 3 – Descrição dos desfechos conforme estudo incluído na revisão sistemática.....	83

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 06/04/2022 pela MSD Farmacêutica LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do letermovir para profilaxia de infecção e doença causada pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores soropositivos para CMV (R+) de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITO DE INTERESSES

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Letermovir (Privymtra®).

**Indicação:** Profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico soropositivos para CMV (R+).

**Demandante:** MSD Farmacêutica LTDA.

**Introdução:** A infecção clinicamente significativa por citomegalovírus (ICS-CMV) é um importante fator associado a mortalidade em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Estima-se que a incidência de ICS-CMV no período pós TCTH seja de 30% a 70% nos indivíduos transplantados. Diante disso, a ICS-CMV é considerada uma complicação no TCTH alogênico, que pode desencadear doenças agudas e tardias. Atualmente, como forma de prevenir a doença pelo CMV (DCMV), é empregada a terapia preemptiva com o medicamento ganciclovir, que é indicado quando o receptor IgG positivo desenvolve evidências de infecção por CMV. No entanto, o uso desse medicamento é limitado pelo risco de neutropenia, uma complicação que pode comprometer a estabilidade do TCTH.

**Pergunta:** Letermovir como profilaxia da infecção e doença por CMV é eficaz, efetivo, seguro e custo-efetivo, em pacientes adultos receptores de TCTH alogênico R+, frente a qualquer comparador?

**Evidências clínicas:** O demandante apresentou pergunta PICO para revisão de literatura, que incluiu revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados. A busca incluiu o ensaio clínico randomizado (ECR) de fase III (Marty *et al.*, 2017) e dois estudos de extensão deste ECR. Foi realizada uma nova busca em literatura com reformulação do PICO, contemplando revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais sem restrição de comparador. Ao final, foram incluídos 18 estudos, entre experimentais e observacionais. De modo geral, o ECR demonstra a eficácia do letermovir na redução da incidência de ICS-CMV. No entanto, não foi verificada diferença estatisticamente significativa na mortalidade por todas as causas e na sobrevida global relacionada ao letermovir. Os estudos observacionais, em geral, apresentam resultados semelhantes aos encontrados no ECR pivotal.

**Avaliação econômica:** Uma nova análise econômica foi construída, uma vez que o horizonte temporal de acompanhamento dos pacientes, pelo demandante, foi extrapolado de dois a 15 anos após o transplante. A nova análise foi estimada com o acompanhamento de um ano, considerando a história natural da doença. O demandante apresentou um modelo de árvore de decisão para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do uso profilático de letermovir em relação à não profilaxia em pessoas R+ para CMV submetidas a TCTH. O modelo considerou a probabilidade de desenvolvimento de ICS-CMV e, consequentemente, DCMV e complicações. Após análise crítica, e diante dos problemas e das inconsistências identificadas no modelo econômico do demandante, considerou-se mais prudente a elaboração de uma nova avaliação econômica, em um modelo de árvore de decisão, comparando a profilaxia com letermovir e placebo (sem profilaxia), levando em consideração os principais desfechos da doença em horizonte temporal de um ano. A nova análise resultou em custo de R\$ 84.451,73 para a profilaxia com letermovir e R\$27.416,06 sem realização de profilaxia em um ano pós TCTH. O uso de letermovir implicou em custo incremental de R\$57.035,67 e em efetividade incremental de 0,0525 anos, aproximadamente 18 dias de vida ganhos, com RCEI de R\$1.086.063,38 por ano de vida ganho.

**Análise de impacto orçamentário:** A partir dos parâmetros adotados no modelo da avaliação econômica, foi recalculada a análise de impacto orçamentário incremental na perspectiva do Sistema Único de Saúde e com horizonte temporal de cinco anos. Foram projetados dois cenários, o primeiro, atual, sem a incorporação de letermovir (cenário referência) e o segundo com a incorporação do medicamento para a profilaxia de infecção por citomegalovírus (CMV) em pacientes adultos provenientes do transplante alogênico de células hematopoiéticas (TCTH) (cenário alternativo). Ao final, os valores recalculados geraram uma estimativa de impacto orçamentário incremental de R\$100.075.649, enquanto o demandante estimou um valor maior para o mesmo cenário de difusão gradativa, de R\$100.950.787. Para o cenário de

difusão mais acelerada, o valor de impacto estimado foi de R\$271.969.304, enquanto o valor estimado pelo demandante foi menor, totalizando R\$233.978.508.

**Experiências internacionais:** O NICE (Reino Unido) emitiu parecer favorável para a incorporação do letermovir para a prevenção de CMV em pacientes pós TCTH. O PBS (Austrália) reconheceu a utilidade clínica do letermovir para esta indicação, mas considerou que os benefícios de mortalidade e reinternação atribuídos ao letermovir não foram apoiados pelas evidências fornecidas, portanto, não foi recomendado. O SMC (Escócia) concordou em incorporar o medicamento diante dos benefícios apresentados, julgando o medicamento como droga-órfã, aceitaram as incertezas sobre o benefício econômico. O HAS (França) emitiu parecer favorável para o medicamento, incluindo na lista de medicamentos reembolsáveis. Apesar disso, a comissão considera que as embalagens que permitem um período de tratamento mais curto seriam mais adequadas para a forma de comprimido.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Na análise foi identificada uma tecnologia potencial para compor o esquema terapêutico e de profilaxia da infecção e doença causadas pelo CMV em adultos receptores de transplantes de células tronco hematopoiéticas alogênico e soropositivos ao CMV (R+). Esta tecnologia é uma terapia pronta para ser administrada por via intravenosa que compreende parcialmente antígeno leucocitário humano (HLA) - linfócitos T alogênicos específicos compatíveis, para o potencial tratamento intravenoso de infecções causadas por agentes virais, incluindo CMV. Foram detectados cinco estudos que estão avaliando a eficácia e a segurança dessa terapia, com previsão de conclusão para 2023. Contudo, o seu mecanismo de ação ainda não está estabelecido.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 22/2022 foi aberta de 12/05/2022 a 22/05/2022 e duas pessoas se inscreveram. O participante descreveu aspectos da sua experiência com a ativação do CMV após o transplante de medula óssea, destacando aspectos como benefícios, facilidades e dificuldades relacionadas ao uso de ganciclovir e valganciclovir. Além disso, ressaltou que a disponibilidade de um medicamento para profilaxia de doença ou infecção por CMV significa a expectativa de melhora de qualidade de vida de pacientes transplantados.

**Considerações finais:** O uso profilático de letermovir em pacientes R+ para CMV pós TCTH alogênico demonstra resultados benéficos na prevenção de ICS-CMV, conforme relatos do ECR e dos estudos observacionais incluídos neste Relatório. Apesar disso, o medicamento não demonstra diferenças estatisticamente significantes nos eventos de doença do enxerto contra hospedeiro, neutropenia, doença renal aguda e mortalidade em 48 semanas. Quanto à segurança, observou-se que ainda são escassas as informações a respeito dos eventos adversos relacionados ao medicamento. A avaliação econômica resultou em custo incremental de R\$ 57.035,67 com efetividade incremental de 0,0525 anos, aproximadamente 18 dias de vida ganhos, com RCEI de R\$1.086.063,38 por ano de vida ganho. O impacto orçamentário não demonstra resultados de economia para o SUS, quando comparado ao tratamento atual.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros presentes na 111ª Reunião Ordinária, no dia 03 de agosto de 2022, deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável a incorporação do letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores positivos para CMV (R+) de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico. Considerou-se a ausência de redução na mortalidade por todas as causas com o uso do letermovir; os custos significativos por anos de vida ganhos na avaliação econômica e os valores estimados no impacto orçamentário com uma possível incorporação do letermovir.

**Consulta pública:** A consulta pública (CP) nº 60/2022 foi realizada entre os dias 13/09/2022 e 03/10/2022. Foram recebidas 80 contribuições, sendo 59 pelo formulário para contribuições técnico-científico e 21 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. As contribuições abordaram a eficácia, a efetividade e a segurança do letermovir. Sobre as contribuições técnicas, não se identificou nenhuma evidência científica adicional que pudesse modificar o entendimento preliminar da Conitec sobre a tecnologia. A empresa demandante apresentou uma nova proposta

comercial, especificamente para a apresentação de letermovir 240 mg, caixa com 28 comprimidos, com redução de 17,8% do preço inicialmente proposto. A análise de custo-efetividade, considerando o novo preço, resultou em RCEI de R\$ 973.629,01 por ano de vida ganho, em um ano de acompanhamento. O impacto orçamentário em cenário de difusão gradativa passou a ser R\$ 90.365.646,83 e, em cenário de difusão acelerada, R\$ 249.467.644,99. Nas contribuições de experiência ou opinião, todos os 20 participantes manifestaram-se favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada e, portanto, em discordância com a recomendação preliminar da Conitec. Entre os argumentos favoráveis à incorporação do letermovir no SUS, foram destacados o direito à saúde, a relevância da profilaxia em pacientes com alto risco para infecção por CMV, a melhora da qualidade de vida do paciente, a redução de risco de perda do transplante e a diminuição de hospitalizações. A maioria dos respondentes salientou não ter tido experiência com o letermovir, apontando a ausência de reativação viral da doença por CMV, a profilaxia e a redução de infecção pós-transplante como efeitos positivos e facilidades do medicamento e a dificuldade de acesso como principal aspecto negativo. No que diz respeito à experiência com outras tecnologias, os participantes mencionaram o uso de procedimentos e o uso de medicamentos, como ganciclovir, foscarnet, valganciclovir, cidofovir e valaciclovir para o tratamento de infecção ou doença por CMV. A eficácia do tratamento e a disponibilidade dessas tecnologias no SUS foram apontadas como efeitos positivos e facilidades, enquanto os efeitos adversos – a exemplo de pancitopenia, toxicidade medular, mielotoxicidade, cistite hemorrágica e distúrbio renal – foram aludidos como principais efeitos negativos.

**Recomendação final da Conitec:** Os membros presentes na 114ª Reunião Ordinária, no dia 10 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos soropositivos para CMV (R+) receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico. Considerou-se os valores significativos da avaliação econômica e do impacto orçamentário. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 782/2022.

**Decisão:** Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos soropositivos para CMV (R+) receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, conforme a Portaria nº 170, publicada no Diário Oficial da União nº 230, seção 1, página 295, em 8 de dezembro de 2022.



## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As doenças de origem hematológica, principalmente doenças com acometimento da linhagem mieloide, como leucemia mieloide crônica, leucemia mieloide aguda, leucemia linfóide aguda e doenças como anemia aplástica e síndrome mielodisplásica ocorrem devido à produção de células imaturas e sem funcionalidade<sup>1</sup>. O transplante de células-tronco, comumente conhecido como transplante de medula óssea, faz parte do grupo de transplante de tecidos que tem como finalidade terapêutica o tratamento das inúmeras doenças do sangue, benignas ou malignas, adquiridas ou hereditárias<sup>1</sup>.

As células-tronco fazem parte do grupo de células indiferenciadas, com capacidade de se dividir indefinidamente, bem como de se autorrenovar e dar origem a linhagens mieloides e linfóides de células sanguíneas<sup>2,3</sup>. A fonte do doador deve-se basear na compatibilidade do material sanguíneo, preferencialmente pelo HLA (antígeno de histocompatibilidade leucocitária), geralmente identificado entre os familiares. Caso o doador não apresente compatibilidade, poderá ocorrer a rejeição do enxerto, conhecido também como doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)<sup>1</sup>.

Por meio de um registro multicêntrico realizado pela Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO) entre os anos de 2008 e 2019, foram registrados 7.264 transplantes, autólogos e alogênicos, de 24 centros brasileiros. Os transplantes de medula óssea podem ser classificados como alogênicos ou autólogos. O transplante de célula-tronco hematopoiéticas (TCTH) é considerado como alogênico quando as células precursoras da medula provêm de outro indivíduo selecionado de acordo com o nível de compatibilidade do material sanguíneo, preferencialmente pelo HLA. Deste grupo, os principais pacientes sujeitos ao TCTH alogênico são provenientes das doenças hematológicas leucemia mieloide aguda, leucemia linfóide aguda, anemia aplástica, leucemia mieloide crônica, síndrome mielodisplásica e doenças mieloproliferativas<sup>1</sup>.

De acordo com o registro brasileiro de transplante de órgãos e tecidos, durante o período de janeiro a junho de 2021, foram realizados 1.583 transplantes de medula óssea, sendo 934 autólogos e 649 alogênicos<sup>4</sup>. Enquanto isso, no registro brasileiro de transplante de órgãos referente ao ano de 2020, foram realizados 3.195 transplantes de medula óssea, sendo 1.268 transplantes alogênicos<sup>5</sup>.

A sobrevida dos pacientes de TCTH alogênico e autólogo vem crescendo com o passar do tempo. Hajhail *et al.*<sup>6</sup> (2017) estimam que aproximadamente 80% a 90% dos pacientes que permanecem em remissão da doença durante os primeiros dois a cinco anos estarão vivos nos próximos dez anos. A recidiva da doença é a principal causa de falha no tratamento nos primeiros dois a quatro anos após o transplante. Apesar disso, os estudos demonstram que a probabilidade de sobrevida destes pacientes é inferior à de seus pares de idade e gênero da população geral em pelo

menos 15-20 anos após o TCTH<sup>6</sup>. Uma das principais complicações do tratamento é a DECH, que ocorre principalmente nos pacientes provenientes do transplante alogênico<sup>1</sup>.

Apesar dos benefícios do transplante, como a possibilidade de restabelecer funcionalidade e aumento da sobrevida, algumas complicações ainda cercam os pacientes transplantados. No processo pós-transplante, a DECH permanece sendo um grande obstáculo para os pacientes transplantados, visto que ainda é uma das maiores causas de morbidade e mortalidade no pós-TCTH<sup>8,7</sup>. Na DECH, o paciente é diretamente afetado pelo processo de dano tissular, onde quimiocinas e citocinas inflamatórias são liberadas seguindo a ativação de células *natural killers* e lesão do tecido transplantado<sup>7,9,10</sup>. Martin-Dávila e colaboradores (2007)<sup>11</sup> alertam que além das complicações relacionadas à DECH, a imunossupressão utilizada no processo pós-transplante está associada ao desenvolvimento de complicações infecciosas, como infecções bacterianas, fúngicas e virais. Dentre estas, destaca-se a infecção por citomegalovírus (CMV), que deve estar sob alerta da equipe multidisciplinar de saúde, visto os prejuízos que pode causar à saúde dos pacientes transplantados.

O CMV humano é um herpesvírus 5, da família *b-herpesviridae*, que estabelece latência e pode persistir, de forma assintomática, ao longo de toda vida do indivíduo<sup>12</sup>. Nos países desenvolvidos a proporção de adultos com anticorpos IgG específicos aproxima-se de 60%, enquanto em países em desenvolvimento pode chegar até 90%<sup>13</sup>.

Em indivíduos imunocompetentes, a infecção primária por CMV geralmente é assintomática. Entretanto, em indivíduos transplantados, a infecção por CMV é a maior causa de mortalidade, com a ocorrência de infecção sintomática entre 20% e 60% dos pacientes<sup>14</sup>. A infecção clinicamente significativa por CMV (ICS-CMV) pode ser definida como o isolamento do vírus ou a detecção de ácido nucleico ou proteínas virais em fluidos ou tecidos<sup>15,16</sup>. Chemaly e colaboradores (2020)<sup>15</sup> definem a ICS-CMV como a primeira reativação do CMV após o TCTH, que requer o início da terapia preemptiva anti-CMV. Em indivíduos imunocomprometidos, a ICS-CMV pode levar à síndrome de CMV, ou também conhecida como doença por CMV, que pode ser caracterizada pela presença de sintomas como febre, leucopenia, artralgias, dor muscular e *rash* cutâneo, além de complicações mais graves como doenças gastrointestinais, hepatite e pneumonia<sup>17,14</sup>.

O CMV é um importante agente de morbidade em pacientes transplantados, seja por órgãos sólidos, como fígado, rim, pulmão e coração, ou por células hematopoiéticas. Estima-se que a incidência de ICS-CMV no período pós transplante de células hematopoiéticas seja de 30%-70% dos casos transplantados<sup>18</sup>. A ICS-CMV é um evento importante em indivíduos submetidos a TCTH alogênico, que pode desencadear complicações agudas e tardias<sup>19</sup>. A realização do TCTH alogênico em indivíduos com mais de 65 anos de idade pode ser um fator de risco para a ICS-CMV, devido à maior antigenemia para CMV neste grupo<sup>19</sup>.

Atualmente, como forma de prevenir a doença pelo CMV, é empregada a terapia preemptiva com o medicamento ganciclovir. Este medicamento é indicado quando o receptor IgG positivo desenvolve evidências de infecção por CMV,

seja por detecção do vírus pela positividade da antigenemia ou por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). O uso dos medicamentos antivirais para o tratamento da infecção por CMV está relacionado à redução da rejeição ao enxerto, das infecções oportunistas e da mortalidade<sup>20,21</sup>.

## 4.2 Tratamento recomendado

Atualmente, não existe profilaxia disponível para prevenção de ICS-CMV. A terapia atual empregada é considerada terapia preemptiva, comumente indicada quando o vírus é detectado por meio da antigenemia positiva (marcador de viremia) ou identificado o DNA do CMV (PCR positivo), detectado por meio de sorologia no período pós-transplante<sup>21,22</sup>.

Não foi encontrada terapia preemptiva (ganciclovir) disponível na RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) em sua versão de 2022<sup>23</sup>. Casos excepcionais, como a REMUME (Relação Municipal de Medicamentos) 2021 da cidade de Belo Horizonte no estado de Minas Gerais, possuem em sua composição ganciclovir 1 mg/mL disponível na atenção secundária e terciária<sup>24</sup>. O medicamento ganciclovir 500 mg também se encontra disponível no REMENG (Relação de Medicamentos Essenciais do Estado de Minas Gerais) 2022 para os transplantes de rim, coração, pulmão, fígado, pele, osso, córnea, intestino, medula óssea e pâncreas<sup>25</sup>.

A recomendação da Sociedade Brasileira de Transplantes de Medula Óssea (SBTMO) para o tratamento da ICS-CMV em pacientes submetidos a TCTH é a indução com ganciclovir podendo ser também utilizado Foscarnet em casos de neutropenia. O documento orienta que a terapia preemptiva deve ser iniciada quando for identificado PCR positivo para CMV ou antigenemia positiva. O ponto de corte da carga viral para introdução de ganciclovir pode variar de acordo com o risco de desenvolvimento de ICS-CMV de cada paciente. Se a viremia estiver em aumento após duas semanas, deve-se considerar o aumento da dose de ganciclovir. O tempo de duração da terapia preemptiva é  $\geq 14$  dias, podendo ser suspensa após esse período com resultado negativo de PCR<sup>26</sup>.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O letermovir possui como mecanismo de ação a inibição do complexo terminase CMV-DNA, o qual é necessário à replicação viral. A caracterização bioquímica e a microscopia eletrônica demonstraram que letermovir afeta a formação de genomas de unidade de comprimento adequada e interfere na maturação de vírion<sup>27</sup>. O Quadro 1 apresenta a ficha com a descrição técnica da tecnologia.

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Letermovir
<b>Nome comercial</b>	Privymtra®
<b>Apresentação</b>	Comprimidos revestidos de 240 mg (embalagem com 28 comprimidos). Comprimidos revestidos de 480mg (embalagem com 28 comprimidos).
<b>Detentor do registro</b>	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica LTDA <sup>27</sup>
<b>Fabricante</b>	MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Ballydine) <sup>27</sup>
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	PRIVYMTRA® é indicado para a profilaxia de infecção e doença causada pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores (R+) de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico soropositivos para CMV <sup>27</sup> .
<b>Indicação proposta</b>	Letermovir é indicado para a profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus em adultos receptores (R+) de transplantes de células-tronco hematopoiéticas alogênico e soropositivos ao CMV <sup>27</sup> .
<b>Posologia e forma de administração</b>	A dose recomendada de letermovir é de 480 mg administrada uma vez ao dia. Letermovir pode ser iniciado no dia do transplante e não mais que 28 dias pós-transplante e deve ser mantido por até 100 dias pós-transplante. Quando houver coadministração de ciclosporina, a dose de letermovir deve ser reduzida para 240mg, administrado 1 vez ao dia <sup>27</sup> .
<b>Patente</b>	Inovação apresentada pelo produto no qual o Pedido de Patente foi baseado em Novos Compostos Químicos Úteis para o Tratamento, Prevenção e Profilaxia do Citomegalovírus Humano (HCMV) Número do Pedido de Patente no INPI: PI10410029-8 Data do Pedido: 17 de abril de 2004 <sup>27</sup> .

Fonte: MSD Farmacêutica LTDA<sup>27</sup>

**Contraindicações:**

Para pacientes com hipersensibilidade ao letermovir ou a qualquer um de seus ingredientes inativos<sup>27</sup>.

**Cuidados e Precauções:**

Letermovir deve ser usado com precaução com fármacos que são substratos da CYP3A com estreitas faixas terapêuticas (por exemplo, alfentanila, fentanila e quinidina), pois a coadministração pode resultar em aumento nas concentrações plasmáticas de substratos da CYP3A. É recomendado o monitoramento atento e/ou ajuste de dose de substratos da CYP3A coadministrados. Recomenda-se o monitoramento da reativação do CMV conforme conduta clínica local. Letermovir deve ser usado na gravidez apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto. Não se sabe se letermovir está presente no leite materno humano, afeta a produção de leite humano ou tem efeito na criança amamentada. Os benefícios de desenvolvimento e de saúde da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de letermovir pela mãe e quaisquer efeitos adversos potenciais de letermovir no lactente ou a condição subjacente materna. Não houve efeitos na fertilidade feminina em ratos e no estudo de Fase 3 em receptores de TCTH. Também não houve evidência de toxicidade testicular relacionada a letermovir. A segurança e a eficácia de letermovir em pacientes abaixo de 18 anos não foram estabelecidas. Dos 373 indivíduos tratados com letermovir no estudo P001, 56 (15%) indivíduos tinham 65 anos. A segurança e a eficácia entre indivíduos mais velhos e mais novos foram semelhantes no estudo de Fase 3 em receptores de TCTH<sup>27</sup>. **Insuficiência renal:** Para pacientes com *clearance* de creatinina maior que 10

mL/min (pela equação de Cockcroft-Gault), o ajuste de dose de letermovir não é requerido com base na insuficiência renal. A segurança de letermovir em pacientes com doença renal em estágio final (CrCl 10 mL/min ou menor), incluindo pacientes em diálise é desconhecida. Letermovir não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh Classe B) combinada com insuficiência renal moderada ou grave (CrCl menor que 50 mL/min)<sup>27</sup>. **Insuficiência hepática:** O ajuste de dose de letermovir não é requerido com base na insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A) a moderada (Child-Pugh Classe B). Letermovir não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C). Letermovir não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada combinada com insuficiência renal moderada ou grave<sup>27</sup>.

**Eventos adversos:** A segurança de letermovir foi avaliada em um estudo de Fase 3 (P001) randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, no qual 565 indivíduos foram randomizados e tratados com letermovir (N = 373) ou placebo (N = 192) até a semana 14 pós-transplante. As taxas de eventos adversos, ocorridas em pelo menos 10% dos indivíduos no grupo de letermovir e em uma frequência pelo menos 2% superior que o placebo, estão descritas na Figura 1<sup>27</sup>.

**Figura 1.** Estudo P001 e todos os eventos adversos relatados em  $\geq 10\%$  dos receptores de TCTH tratados com letermovir e em uma frequência pelo menos 2% superior que o placebo.

Evento Adverso	PRIVYMTRA® (N = 373)	Placebo (N = 192)
náusea	27%	23%
diarreia	26%	24%
vômito	19%	14%
edema periférico	14%	9%
tosse	14%	10%
dor de cabeça	14%	9%
fadiga	13%	11%
dor abdominal	12%	9%

Fonte: Dossiê do demandante.

A reação de hipersensibilidade associada com dispneia moderada foi relatada em um indivíduo após a primeira infusão de letermovir intravenoso após a troca de letermovir comprimidos, levando à descontinuação do tratamento. As seguintes reações adversas incomuns também foram relatadas: diminuição do apetite, disgeusia, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, espasmos musculares, aumento da creatinina sanguínea<sup>27</sup>. **Eventos adversos cardíacos:** Os eventos adversos cardíacos mais comuns foram taquicardia (relatado em 4% dos indivíduos recebendo letermovir e em 2% dos indivíduos recebendo placebo) e fibrilação atrial (relatado em 3% dos indivíduos recebendo letermovir e em 1% dos indivíduos recebendo placebo)<sup>27</sup>.



## 5.1 Preço proposto para incorporação

Considerando a possibilidade de que, em primeiro lugar, o letermovir seja incorporado ao SUS e, em segundo lugar, que o Ministério da Saúde adquira letermovir via importação direta, não havendo incidência de impostos, o demandante propôs um preço correspondente ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos e com 5% de desconto, conforme apresentado no Quadro 2.

**Quadro 2.** Preço da tecnologia proposto pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário (caixa) proposto pelo demandante <sup>1</sup>	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG) <sup>3</sup>
Letermovir 240mg x 28 comprimidos	R\$ 27.123,40	R\$ 31.329,37	Não foi registrado nenhum valor no BPS
Letermovir 480mg x 28 comprimidos	R\$ 29.467,40	R\$ 34.036,85	Não foi registrado nenhum valor no BPS

<sup>1</sup> Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

<sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) 12 de junho de 2022.

<sup>3</sup> Compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) 12 de junho de 2022.

## 5.2 Custos da profilaxia

Os dados dos custos da profilaxia incluem o custo diário com letermovir e a sua duração em dias. O preço proposto do medicamento parte do Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) contendo alíquota de ICMS de 18%, baseado na tabela CMED de 04/02/2022 apresentando pelo demandante. O custo para apresentação farmacêutica de 240mg x 28 comprimidos é de R\$ 31.329,37, e para a apresentação farmacêutica com 480mg x 28 comprimidos é de R\$ 34.036,85 (Quadro 3).

**Quadro 3.** Custo da profilaxia com letermovir.

Medicamento	Posologia	Preço unitário <sup>1</sup>	Custo mensal <sup>1</sup>	Preço unitário <sup>2</sup>	Custo mensal <sup>2</sup>	Custo anual <sup>1/3</sup>	Custo anual <sup>2/3</sup>
Letermovir	240mg x 28 comprimidos	R\$ 1.118,90	R\$ 31.329,37	R\$ 783,23	R\$ 21.930,56	R\$ 111.890,00	R\$78.323,00
Letermovir	480mg x 28 comprimidos	R\$ 1.215,60	R\$ 34.036,85	R\$ 850,92	R\$ 23.825,79	R\$ 121.560,00	R\$ 85.092,00

<sup>1</sup> Lista de Preço de Medicamentos – Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Abril/2022. Valor das apresentações de 240 mg x 28 unidades (R\$ 31.329,37) e 480 mg x 28 unidades (R\$ 34.036,85) informado pelo demandante.

<sup>2</sup> Preço da tecnologia apresentado pelo demandante não incluindo impostos.

<sup>3</sup> Custo anual em 100 dias de profilaxia, conforme preconizado em bula.

NOTA: Atualmente, o produto não possui isenção de ICMS, PIS e COFINS.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste Relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do letermovir para a profilaxia da infecção causada pelo CMV em adultos R+ receptores de TCTH alogênico, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Figura 2.

**Figura 2.** Questão estruturada no formato PICO - Modelo Demandante.

<b>P - População</b>	Pacientes adultos receptores de TCTH alogênico R+ para CMV.
<b>I - Intervenção</b>	Letermovir 480 mg ou 240 mg como profilaxia da infecção por CMV.
<b>C – Comparação</b>	Sem restrição de comparador.
<b>O – Desfechos</b>	Clínicos: Eficácia <sup>1</sup> , segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
<b>Desenho de Estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados comparativos

Fonte: Elaboração própria. CMV: citomegalovírus; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiético; R+: soropositivos. <sup>1</sup>Proporção de pacientes com infecção clinicamente significativa por CMV, tempo até infecção clinicamente significativa por CMV, mortalidade por todas as causas após TCTH, causas mais frequentes de mortalidade e mortalidade por todas as causas, de acordo com a presença e ausência de infecção clinicamente significativa por CVM.

Fonte: Dossiê do demandante

**Pergunta do demandante:** Letermovir como profilaxia da infecção e doença por CMV é eficaz e seguro em pacientes adultos receptores de TCTH alogênico R+ frente a qualquer comparador?

O demandante conduziu uma busca sistematizada com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, *MEDLINE* via *Pubmed*, *EMBASE*, *Literatura Latino-Americana* e do *Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)* e *Center for Reviews and Dissemination (CRD)*. Além disso, foram realizadas buscas manuais em referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. Buscas complementares foram realizadas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), instituições correlatas e suas bases de dados. Foram utilizados mecanismos de busca como Google® e outras ferramentas *online*. A estratégia de busca encontra-se no Anexo 1.

Os critérios de inclusão consideraram Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise que avaliaram a utilização de letermovir como profilaxia da infecção por CMV em pacientes adultos R+ para CMV receptores de TCTH alogênico. A revisão da literatura realizada pelo demandante identificou quatro publicações que atenderam aos critérios de inclusão propostos, sendo dois relatos do ensaio clínico pivotal e duas análises *post hoc* deste mesmo ensaio (Quadro 4).

**Quadro 4.** Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Marty <i>et al</i> , 2017	X	
Ljungman <i>et al</i> , 2019	X	
Marty <i>et al</i> , 2020		Análise de subgrupo do ECR, que incluiu indivíduos com carga viral detectável no momento da randomização
Golan <i>et al</i> , 2021	X	

Fonte: Elaboração própria.

O demandante, apesar de não ter incluído na estratégia de busca os estudos observacionais, descreve os resultados de seis estudos. Na nova busca de evidências, apresentada no item seguinte, foram incluídos todos esses estudos observacionais (Quadro 6). O demandante também conduz revisão sistemática da literatura de estudos de avaliação econômica e apresenta os resultados de três estudos, que não estão apresentados neste Relatório.

## 6.2 Nova busca de evidências

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante, com a inclusão dos desfechos de efetividade e, consequentemente, dos estudos observacionais. Assim, uma nova pergunta PICO foi estabelecida, sendo complementada quanto aos desfechos de interesse, conforme Quadro 5.

**Quadro 5.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo parecerista.

<b>População</b>	Pacientes adultos R+ para CMV receptores de TCTH alogênico.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Letermovir 480 mg ou 240 mg como profilaxia da infecção por CMV.
<b>Comparador</b>	Sem restrição de comparador.
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Clínicos: Eficácia <sup>1</sup> , efetividade <sup>1</sup> , segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais (coorte com comparador retrospectiva e/ou prospectiva).

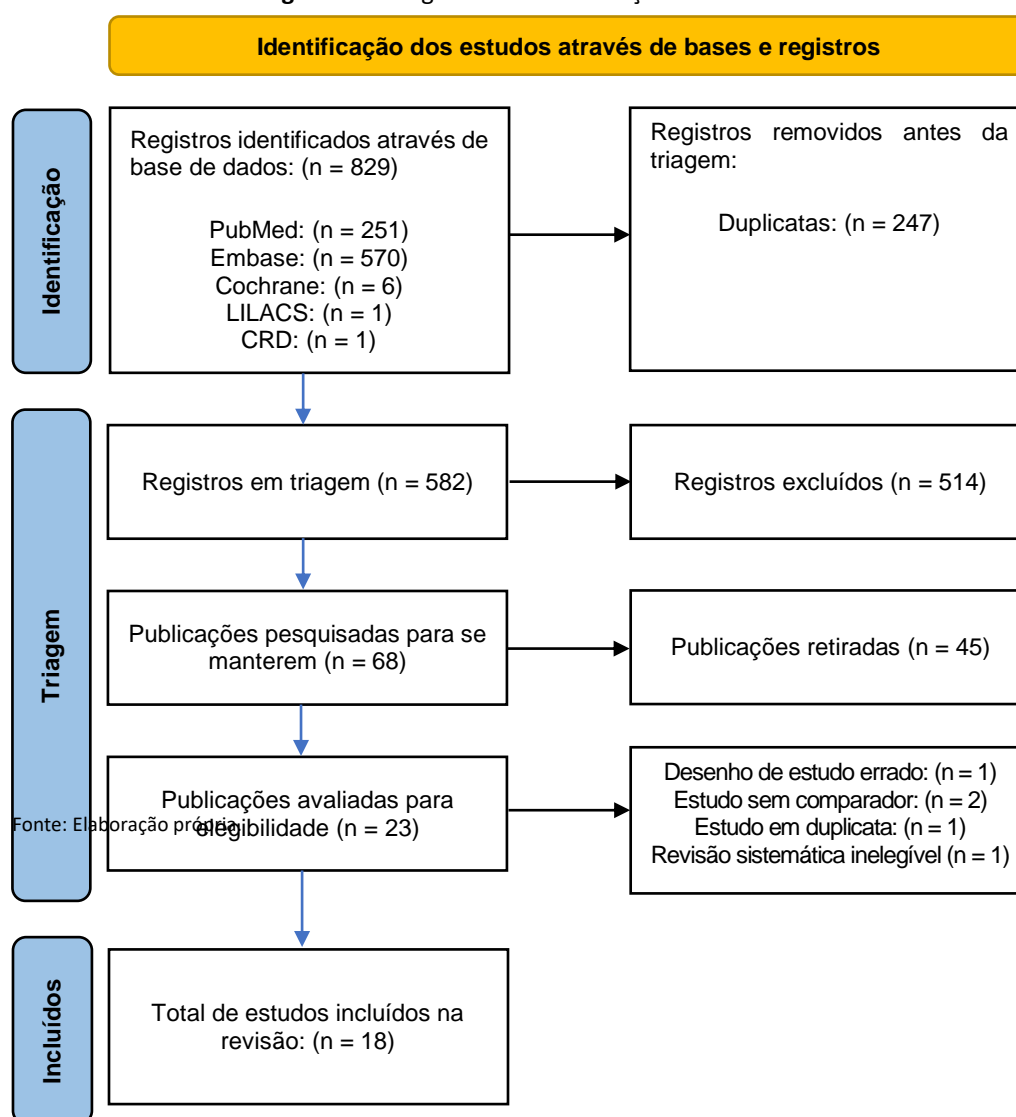
<sup>1</sup> Proporção de pacientes com infecção clinicamente significativa por CMV (ICS-CMV), tempo até o desenvolvimento de ICS-CMV, reativação do CMV, falha do enxerto, doença do enxerto contra hospedeiro, sobrevida global, mortalidade relacionada ao CMV, mortalidade por todas as causas, tempo de hospitalização e eventos adversos (neutropenia, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, entre outros).

CMV: citomegalovírus; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiético; R+: soropositivos.

Fonte: Elaboração própria.

A partir da nova pergunta PICO, foi realizada uma busca sistematizada, em 02 de junho de 2022, nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, Embase, The Cochrane Library, LILACS e CRD por meio das estratégias de busca inseridas no Apêndice 2, que resultou em 829 publicações. Não foram estabelecidos limites temporais e de idiomas. Após a exclusão de duplicatas, de acordo com os critérios de seleção, dois revisores independentes selecionaram 69 artigos para leitura completa. Em caso de divergências na seleção, um terceiro revisor determinou a inclusão ou a exclusão da publicação. Dos 69 artigos lidos na íntegra, 18 foram selecionados e incluídos na nova seleção, sendo um ECR, duas análises *post hoc* do ECR e 15 estudos observacionais. Foi recuperada uma revisão sistemática que comparava a eficácia e a segurança de diferentes antivirais utilizados na profilaxia da infecção por CMV no TCTH alogênico. Esta foi excluída, pois apresentava apenas os resultados do ECR pivotal, incluído na revisão realizada para a elaboração deste relatório (Figura 3).

**Figura 3.** Fluxograma da nova seleção de estudos.



### 6.3 Evidência clínica

Conforme mencionado anteriormente, foram incluídos na nova seleção 18 estudos, sendo três deles também parte do corpo de evidências apresentado pelo demandante. Quinze estudos adicionais foram incluídos nessa análise

crítica. A lista dos estudos incluídos está apresentada no Quadro 6 e os resultados por desfecho destes estudos selecionados encontram-se no Apêndice 3.

**Quadro 6.** Estudos incluídos pela nova busca.

Autor	Tipo de estudo	Ano
Marty <i>et al.</i>	ECR de fase III	2017
Ljungman <i>et al.</i>	Análise <i>post-hoc</i> do ECR de fase III	2020
Golan <i>et al.</i>	Análise <i>post-hoc</i> do ECR de fase III	2021
Anderson <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	2020
Derigs <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	2021
Gabanti <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	2022
Hill <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	2021
Johnsrud <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	2020
Lin <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	2021
Malagola <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	2020
Mori <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	2021
Royston <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	2021
Sassine <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	2021
Serio <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	2021
Sharma <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	2020
Studer <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	2020
Terao <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	2021
Wolfe <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	2021

ECR: Ensaio Clínico Randomizado

Fonte: Elaboração própria.

### 6.3.1 Descrição dos estudos incluídos

**Marty *et al.* (2017)<sup>28</sup>** conduziram um ECR duplo cego, de fase III, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de letermovir para profilaxia de CMV após TCTH em pacientes R+ para CMV. Foram incluídos pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) que foram submetidos a TCTH alogênico, R+ para CMV, com DNA de CMV indetectável no plasma sanguíneo em até cinco dias antes da randomização, e que poderiam iniciar o tratamento do estudo até o dia 28 após o TCTH. Pacientes com comprometimento hepático grave, com clearance de creatinina inferior a 10 mL/minuto e em tratamento atual ou recente com agentes antivirais com atividade anti-CMV foram excluídos do estudo. Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 para receber letermovir 480 mg por dia ou placebo por 14 semanas (cerca de 100 dias). Ainda, pacientes em uso concomitante de ciclosporina receberam dose de letermovir de 240 mg por dia dada a ocorrência de interação medicamentosa. Foram randomizados 570 pacientes. Destes, 565 pacientes foram incluídos na população de eficácia: 373 no grupo letermovir e 192 no grupo placebo. Ainda, 495 pacientes apresentaram DNA de CMV indetectável na randomização e constituíram a população de eficácia primária.



**Ljungman et al. (2020)**<sup>29</sup> realizaram, por meio de um post-hoc do ensaio clínico de fase 3 (Marty, 2017), uma análise da mortalidade relacionada a profilaxia com letermovir para CMV em pacientes CMV-soropositivos que realizaram TCTH alogênico.

**Golan et al. (2021)**<sup>30</sup> exploraram o estudo clínico de fase III do letermovir com o objetivo de avaliar o impacto do medicamento nas taxas e no tempo médio de duração de reinternação hospitalar por todas as causas após o transplante. As duas variáveis foram coletadas na semana 14, 24 e 48 pós-transplante.

**Serio et al. (2021)**<sup>31</sup> realizaram uma coorte retrospectiva com o objetivo de investigar a efetividade e a segurança do letermovir para pessoas que receberam transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico. A coorte foi dividida em três grupos: receptores de TCTH autólogo, receptores de TCTH alogênico que não receberam letermovir e receptores de TCTH alogênico que receberam letermovir. Os pacientes iniciaram o uso de letermovir em uma mediana de 7 dias (3-10 dias) após o transplante e foram acompanhados por até 100 dias após o início do tratamento.

**Royston et al. (2021)**<sup>32</sup> realizaram uma coorte retrospectiva em adultos receptores de TCTH, das quais 26 fizeram uso de letermovir como profilaxia contra o CMV e 52 não fizeram.

**Terao et al. (2021)**<sup>33</sup> realizou uma coorte retrospectiva onde os participantes que realizaram TCTH alogênico, sendo um grupo recipientes de um parente compatível (*Matched Related Donors* - MRD) (com uso de letermovir para profilaxia do CMV = 8, sem letermovir = 7) e um outro com receptores de doadores haploidênticos com ciclofosfamida pós transplante (PTCy-haplo) (com uso de letermovir para profilaxia do CMV = 17, sem letermovir = 16). Os participantes foram acompanhados por no máximo 100 dias.

**Mori et al. (2021)**<sup>34</sup> realizaram uma coorte retrospectiva contendo participantes que realizaram TCTH alogênico divididos entre um grupo onde foi administrado letermovir para profilaxia contra CMV e outro onde não foi feita profilaxia. Foram avaliados registros de 685 pacientes divididos em oito instituições. Um grupo de pacientes foi submetido à profilaxia com letermovir (grupo letermovir) durante uma mediana de 92 dias de uso, o outro grupo não utilizou a profilaxia (grupo controle). Os pacientes foram acompanhados por até 180 dias e o início do tratamento com letermovir ocorreu numa faixa de 0 a 35 dias após o transplante.

**Malagola et al. (2020)**<sup>35</sup> realizaram um estudo observacional, centro único, na Itália com o objetivo de avaliar a efetividade da profilaxia com letermovir em pacientes soropositivos para CMV (R+) após realização do TCTH. Os pacientes com alto risco foram selecionados para receber o tratamento profilático com letermovir do dia 0 ao dia +100, com a dosagem de 240 ou 480 mg/dia por via oral.

**Johnsrud et al. (2020)**<sup>36</sup> realizaram uma análise retrospectiva para avaliar impacto da profilaxia com letermovir, hospitalização, reativação e doença por CMV. Entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019 foram avaliados 108 pacientes

de alto risco que receberam profilaxia primária com letermovir do dia +1 ao dia +100 e comparados com o grupo controle com 637 pacientes de risco comparável entre janeiro de 2013 e dezembro de 2019.

**Studer *et al.* (2020)**<sup>37</sup> desenvolveram um estudo de coorte retrospectivo, de centro único na Suíça, com o objetivo de avaliar a incidência e os fatores de risco para a replicação do CMV, doença de órgãos-alvo por CMV, terapia e o uso do letermovir como profilaxia para o CMV. Os 423 pacientes submetidos ao TCTH entre os anos de 2010 e 2020 foram incluídos na análise e divididos em duas coortes: grupo com profilaxia e grupo sem profilaxia. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que experimentaram reativação do CMV com o uso do letermovir. Um total de 42 pacientes receberam profilaxia com o medicamento, sendo 28 como profilaxia primária e 14 como profilaxia secundária.

**Sharma *et al.* (2020)**<sup>38</sup> conduziram um estudo de coorte retrospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia entre três abordagens profiláticas utilizadas para transplantes de sangue do cordão umbilical e transplantes de cordão haploidêntico. Entre dezembro de 2009 e dezembro de 2018, todos os pacientes adultos consecutivos CMV soropositivos (R+) que receberam seu primeiro transplante duplo de sangue do cordão umbilical ou transplante de cordão haploidêntico foram avaliados. Os 133 pacientes foram divididos em três coortes: grupo letermovir, grupo valganciclovir dia 100 e valganciclovir alta hospitalar. Antes da aprovação do letermovir, todos os pacientes CMV R+, a partir do dia 0, receberam 2 g de valganciclovir via oral três vezes ao dia ou aciclovir 500 mg/m<sup>2</sup> via intravenosa a cada 8 horas até serem capazes de tolerar o medicamento via oral. Os pacientes com alta hospitalar receberam valganciclovir 2 g por via oral três vezes ao dia até aproximadamente o dia 100, aqueles que não tiveram o valganciclovir aprovado pelo seguro para uso ambulatorial receberam aciclovir 800 mg por via oral duas vezes ao dia após a alta hospitalar. A dose do letermovir foi de 240 mg/dia, pois todos os pacientes receberam profilaxia com ciclosporina, sendo administrado aproximadamente até o dia 100.

**Wolfe *et al.* (2021)**<sup>39</sup> realizaram um estudo de coorte retrospectivo de centro único de pacientes com TCTH alogênico comparando o uso de profilaxia com letermovir a um grupo controle. No período entre junho de 2016 e junho de 2020 foram incluídos pacientes ≥18 anos, soropositivos para CMV, e que receberam um TCTH alogênico. Os pacientes que receberam TCTH alogênico entre julho de 2018 e junho de 2020 compuseram o grupo letermovir, enquanto os pacientes que receberam TCTH alogênico entre junho 2016 e julho de 2018 foram incluídos no grupo controle, ambos os grupos foram acompanhados até o dia +200 pós-transplante.

**Hill *et al.* (2021)**<sup>40</sup> conduziram, por meio de uma coorte, a análise de pacientes receptores de transplante de cordão umbilical soropositivos para CMV, com idade ≥18 anos que receberam letermovir para profilaxia de CMV entre outubro de 2018 e dezembro de 2019. Esses pacientes foram comparados com uma coorte histórica de receptores de transplante de cordão umbilical soropositivos para CMV consecutivos entre 2014 e 2017 que receberam uma estratégia profilática otimizada consistindo em altas doses de valaciclovir para profilaxia de CMV. Todos os pacientes foram monitorados quanto à reativação de CMV duas vezes por semana até o dia +98 e semanalmente a partir de então. Na coorte de letermovir, o letermovir foi iniciado no dia +1 até +98. Quando apresentado cargas virais de CMV 150UI/mL

entre o 1º e 98º dia, foi iniciado a terapia preemptiva. Após esse período foi iniciada a terapia preemptiva quando apresentado carga viral de CMV de 500UI/mL. Na coorte de alta dose de valaciclovir, os pacientes receberam 2 g a cada 8 horas durante os primeiros 98 dias, após os pacientes com reativação prévia de CMV foram recomendados a tomar valganciclovir 900 mg uma vez ao dia por 1 ano; os pacientes que não toleraram o valganciclovir continuaram com altas doses de valaciclovir. Nesses pacientes, a terapia preventiva foi iniciada para qualquer CMV detectável entre os dias 1 e 98 ou com  $\geq 250$  UI/mL em dias posteriores.

**Lin et al. (2021)**<sup>41</sup> descrevem por meio de uma coorte histórica (2014-2019) o uso de letermovir para prevenção de CMV em indivíduos com TCTH alogênico. O início do tratamento com letermovir ocorreu sete dias após o transplante, sendo os pacientes acompanhados por 180 dias. Trata-se de uma coorte com 64 indivíduos, onde 32 pacientes receberam profilaxia com letermovir e 32 pacientes não receberam a profilaxia. O letermovir foi descontinuado e a terapia preemptiva iniciada após dois exames consecutivos para DNA viremia para CMV com valores  $> 300$  UI/mL ou um exame único  $> 1000$ UI/mL.

**Derigs et al. (2020)**<sup>42</sup> realizaram um estudo de coorte prospectivo com os 80 primeiros pacientes soropositivos que receberam o tratamento profilático com o letermovir e foram transplantados em um hospital alemão. Os resultados destes 80 pacientes foram comparados com os dados retrospectivos da coorte controle, ou seja, dos últimos 80 pacientes soropositivos transplantados na mesma instituição antes da implementação do letermovir. O desfecho primário avaliado foi a incidência cumulativa da ICS-CMV no dia 100 após o TCTH alogênico, definida como a reativação do CMV exigindo o início da terapia preemptiva e/ou como doença por CMV.

Os pacientes receberam letermovir como profilaxia primária nas posologias de 480 mg/dia ou 240 mg/dia para aqueles que estavam em tratamento com ciclosporina, sendo administrado desde o enxerto até o dia +100 ou até a reativação do CMV. Se detectada a viremia por CMV, a profilaxia com o letermovir foi interrompida e deu início ao tratamento preemptivo, com administração oral do valganciclovir ou ganciclovir intravenoso. Contudo, se não houve o controle da viremia após duas semanas de terapia com valganciclovir ou ganciclovir, a terapia preemptiva foi alterada para foscarnet intravenoso.

**Anderson et al. (2020)**<sup>43</sup> realizaram um estudo de coorte, de centro único, com o objetivo de avaliar a efetividade do uso profilático do letermovir para CMV em pacientes de alto risco que receberam TCTH. Entre março de 2018 e janeiro de 2019, todos os pacientes com TCTH, com idade maior de 18 anos, soropositivos para CMV, que receberam profilaxia com letermovir antes do dia +28 e que possuíam um ou mais dos critérios de alto risco, como: doador não relacionado haploidêntico ou incompatível, transplante de sangue do cordão umbilical e/ou DECH aguda, foram incluídos no estudo. Participaram do estudo 25 pacientes no grupo letermovir e 106 pacientes no grupo controle histórico que haviam recebido terapia preemptiva.

**Sassine et al. (2021)**<sup>44</sup> realizaram uma coorte retrospectiva com pacientes CMV soropositivos que receberam TCTH alogênico em um hospital americano. Os 537 pacientes foram divididos em dois grupos: 123 pacientes que utilizaram letermovir como profilaxia primária contra CMV e 414 pacientes que não utilizaram.

**Gabanti et al. (2022)**<sup>45</sup> acompanharam, durante 365 dias, pacientes italianos de um único centro submetidos à profilaxia durante 100 dias com letermovir (30 pacientes) e pacientes do grupo controle submetidos à terapia preemptiva (31 pacientes). Por meio de uma coorte, onde de janeiro a dezembro de 2018 foram observados os pacientes do grupo controle e de janeiro a dezembro de 2019 foram observados os pacientes do grupo letermovir, todos foram avaliados quanto à detecção de viremia de CMV, ocorrência de ICS-CMV, DECH e sobrevida em um ano após transplante.

### 6.3.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Redução da incidência de infecção clinicamente significativa (ICS-CMV) e tempo de reativação do CMV

Em **Marty et al. (2017)**<sup>28</sup>, no ECR de fase III, a ocorrência de ICS-CMV foi quantificada nas semanas 14 e 24 após o transplante. Em 14 semanas, 7,7% dos pacientes do grupo letermovir manifestaram a infecção. No grupo placebo, a proporção foi de 39,4%. Em 24 semanas, no grupo letermovir, 17,5% dos pacientes desenvolveram a infecção. Já no grupo placebo, a proporção aumentou para 41,8%. A maioria dos pacientes com ICS-CMV nos dois grupos foram tratados com terapia preemptiva (PET).

**Serio et al. (2021)**<sup>31</sup>, em uma coorte conduzida na Itália, observaram uma redução na incidência de ICS-CMV no grupo que utilizou o letermovir (houve uma infecção entre 13 pacientes ao longo de 100 dias) quando contrapostos aos grupos comparadores: 15 (68%) infecções no grupo de receptores de TCTH alogênico que não receberam letermovir e 15 (15%) no grupo de receptores de TCTH autólogo. O tempo médio de reativação do CMV foi maior nos pacientes que fizeram uso de letermovir (187 dias) em comparação com aqueles que não fizeram o uso (45 dias).

Em **Royston et al. (2021)**<sup>32</sup>, os indivíduos submetidos a transplante de alto risco, sob profilaxia de 100 dias de letermovir, apresentaram menor incidência de ICS-CMV quando comparados àqueles que não fizeram profilaxia: nove entre 26 pacientes (34.6%) vs. 43 em 52 pacientes (82.7%), respectivamente (valor-p < 0,001).

Em **Terao et al. (2021)**<sup>33</sup>, foi verificado que a diferença entre as incidências de infecção clinicamente significativa entre pacientes que receberam letermovir e os que não receberam a profilaxia não apresentou diferença estatisticamente significativa no grupo MRD (0%; IC de 95%: 0% a 0% vs. 57,1%; IC de 95%: 26,6% a 90,2%; p = 0,081). No entanto, no grupo PTCy-haplo pacientes que receberam letermovir apresentaram menor incidência de infecção clinicamente significativa (12,2%; IC de 95%: 3,4% a 40,5% vs. 81,2%; IC de 95%: 59,8% a 95,4%; p = 0,001).

Na coorte retrospectiva de **Mori et al. (2021)**<sup>34</sup>, foram avaliados registros de 685 pacientes divididos em oito instituições. Um grupo de pacientes foi submetido à profilaxia com letermovir (grupo letermovir) durante uma mediana

de 92 dias de uso, o outro grupo não utilizou a profilaxia (grupo controle), até o dia 180 pós-transplante, o grupo letermovir apresentou menor ocorrência de ICS-CMV. No que se refere à incidência cumulativa de ICS-CMV no dia 100 e 180, também foi observada uma diferença na ocorrência desse desfecho. No dia 180, a incidência de infecção por CMV foi de 38,6% no grupo letermovir e 70,6% no grupo controle.

**Lin et al. (2021)**<sup>41</sup> também analisaram a incidência cumulativa da ICS-CMV ao longo de 180 dias. Foi observada uma incidência de infecção de 68,8% (IC de 95%: 48,9% a 82,2%) para o grupo não submetido à profilaxia com letermovir e uma incidência de 21,9% (IC de 95%: 9,5% a 37,6%) para o grupo letermovir. O início da profilaxia com letermovir iniciou, em média, sete dias após o transplante e durou, em média, 191 dias.

No estudo de **Derigs et al. (2021)**<sup>42</sup>, foi constatado que o grupo em uso de letermovir apresentou menor incidência cumulativa de ICS-CMV no dia +100 de 14% (IC de 95%: 7a 22%) do que no grupo que não o utilizou, 41% (IC de 95% 30% a 52%); HR = 0,29 (IC de 95%: 0,15 a 0,57);  $p < 0,001$ ). Letermovir foi administrado ao longo de 100 dias após o transplante. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a mediana no tempo de reativação em pacientes com ICS-CMV entre os dois grupos, 35 dias (grupo letermovir) e 38 dias (grupo sem profilaxia), com  $p = 0,369$ . A incidência da reativação do CMV no grupo que recebeu profilaxia com letermovir reduziu a necessidade pela terapia preemptiva quando comparada ao grupo controle, ocorrendo 10 e 28 episódios ( $p = 0,001$ ), respectivamente.

Na coorte realizada por **Malagola et al. (2020)**<sup>35</sup>, os 110 transplantes de células tronco hematopoiéticas que ocorreram de novembro de 2017 a abril de 2020 foram divididos em duas coortes: “era não-letermovir” (41 transplantes) e “era letermovir” (60 transplantes). No período de dezembro de 2018 a abril de 2020, na coorte era letermovir, 45 transplantes com receptores soropositivos para CMV receberam tratamento profilático com o medicamento. Destes, em 14 (31%) transplantes houve reativação do CMV antes do dia 100 pós-transplante. A ICS-CMV ocorreu em sete (15%) transplantes (com pacientes em uso da terapia profilática com letermovir). Entre os 15 pacientes que não receberam profilaxia com letermovir, por motivos de soronegatividade para CMV, indisponibilidade temporária do medicamento e pacientes que receberam letermovir em um transplante realizado previamente e utilizaram tratamento preemptivo, cinco pacientes desenvolveram ICS-CMV. O autor separa em duas coortes (era letermovir e era não-letermovir), porém na primeira há a presença de dois subgrupos: 45 pacientes que utilizaram letermovir e 15 pacientes que não usaram letermovir como profilaxia. Contudo, os autores comparam os resultados entre as duas coortes contabilizando o grupo que utilizou a intervenção e o que não utilizou a intervenção em um resultado único. No caso em questão, os resultados para os principais desfechos foram relatados no texto, mas a comparação entre os grupos com relação a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e outros desfechos considerados importantes não puderam ser visualizados devido à forma de apresentação dos dados. Apesar disso, concluíram que o letermovir apresentou alta efetividade e segurança como profilaxia para CMV do dia 0 até o dia 100 pós transplante.



Em **Johnsrud et al. (2020)**<sup>36</sup>, os desfechos avaliados foram o impacto da profilaxia com letermovir, hospitalização, reativação e doença por CMV. A incidência da ICS-CMV no grupo letermovir e no grupo controle foi de 12% (13 pacientes) e 48,8% (311 pacientes), respectivamente. O tempo médio para o início da terapia preemptiva foi de 14 dias (intervalo de 6 a 88 dias) no grupo controle e de 38 dias (intervalo 8-96 dias) no grupo letermovir.

Em **Studer et al. (2020)**<sup>37</sup>, a incidência cumulativa para replicação do CMV em pacientes que realizaram profilaxia primária foi de 7,1% (3 pacientes) e de 24,6% (87 pacientes) no grupo controle,  $p < 0,003$ . A profilaxia primária foi interrompida em dois pacientes e o tratamento com valganciclovir foi iniciado devido a presença de um baixo nível de DNAemia. Subsequentemente, esses pacientes apresentaram doença crônica do enxerto contra hospedeiro sem apresentação prévia da doença.

Em **Wolfe et al. (2021)**<sup>39</sup>, foi analisada a incidência cumulativa de ICS-CMV nos primeiros 200 dias pós transplante em pacientes que desenvolveram a doença do enxerto contra hospedeiro aguda (DECHa) de grau 2. A DECHa de grau 2 foi desenvolvida em 57,9% (69) dos pacientes no grupo letermovir e 54,5% (78) no grupo controle. Dos pacientes com DECHa, 37,7% (26) no grupo letermovir desenvolveram ICS-CMV em comparação com 91% (71) no grupo controle. Entre todos os eventos de transplante, o tratamento preemptivo foi iniciado em 110 pacientes, 56,6% (81 de 143) que não receberam letermovir em comparação com 24,4% (29 de 119) que receberam letermovir. No estudo, os autores concluíram que a incidência de ICS-CMV foi significativamente reduzida com o uso de letermovir entre pacientes com DECHa grau 2 dentro de 200 dias após o transplante; a redução significativa de ICS-CMV também foi observada em todos os pacientes dentro de 200 dias pós transplante e que a incidência de viremia por CMV foi menor em pacientes que receberam letermovir em comparação com grupo controle (39,5% vs. 75,5%).

Em **Hill et al. (2021)**<sup>40</sup>, ao comparar duas coortes de pacientes em uso de letermovir (19%) com o grupo valaciclovir (65%), a incidência cumulativa de ICS-CMV foi menor na primeira coorte no dia 98 pós-transplante. No entanto, houve uma maior incidência de infecção de início tardio na coorte de letermovir, nos primeiros três meses após a interrupção do medicamento, resultando em uma incidência semelhante em ambos os grupos em um ano. A incidência cumulativa de detecção de CMV nos primeiros 98 dias pareceu ser maior na coorte de letermovir com tempo médio semelhante à primeira detecção de CMV nas coortes de letermovir (10 dias) Intervalo interquartil (IQR) 5-38 e valaciclovir de alta dose (17 dias; IQR, 10-31).

**Gabanti et al. (2022)**<sup>45</sup> observaram que o grupo letermovir desenvolveu ICS-CMV após a interrupção da profilaxia. Enquanto nos 100 primeiros dias de acompanhamento 20 (64%) pacientes do grupo terapia preemptiva desenvolveram a infecção, 0 (0%) pacientes do grupo letermovir desenvolveram ICS-CMV sob profilaxia ( $p < 0,001$ ).

**Sassine et al. (2021)**<sup>44</sup> analisaram a incidência ICS-CMV em pessoas que fizeram uso da profilaxia com letermovir pós-transplante e naquelas que não utilizaram. Pacientes alocados no grupo letermovir apresentaram uma incidência significativamente menor comparada ao grupo sem letermovir, 21 (17%) e 221 (53%) respectivamente,  $p < 0,0001$ . O

tempo de reativação após TCTH entre os dois grupos estudados não apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,16$ ), o grupo letermovir apresentou uma mediana de 15 dias e o grupo sem letermovir apresentou uma mediana de 24 dias.

**Anderson et al. (2020)**<sup>43</sup> apresentaram uma incidência cumulativa de ICS-CMV em 100 dias (14 semanas) com uma diferença estatisticamente significativa, sendo de 4% para o grupo letermovir e de 59% para o grupo controle ( $p < 0,001$ ). Com relação ao tempo médio para reativação do CMV, foi de 17 dias (IQR 13-20) para o grupo letermovir e de 14 dias (IQR 7-24) para o grupo controle ( $p = 0,52$ ).

Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos que compuseram todas as comparações citadas quando o desfecho foi ICS-CMV, o que confere robustez aos resultados.

**Sharma et al. (2020)**<sup>38</sup> conduziram análise a respeito do tempo de reativação do CMV antes do dia 100, bem como reativação do CMV entre o dia 100 e 180. Os 133 pacientes que participaram do estudo constituíram três diferentes grupos: grupo valganciclovir alta hospitalar ( $n=41$ ), do grupo valganciclovir dia 100 ( $n=60$ ) e grupo letermovir ( $n=32$ ). A reativação do CMV assumiu diferentes valores na comparação entre os três grupos, o grupo letermovir a reativação ocorreu em 22% ( $n=7$ ), no grupo valganciclovir dia 100 em 33% ( $n=20$ ) e no grupo valganciclovir alta hospitalar em 57% ( $n=23$ ). O valor de  $p$  foi de 0,003 na comparação entre o grupo letermovir e o grupo valganciclovir alta hospitalar, e de 0,21 entre o grupo letermovir e valganciclovir dia 100. A mediana da reativação do CMV para o grupo letermovir, valganciclovir dia 100 e valganciclovir alta hospitalar foram de 3 dias (intervalo 1-24), 27 dias (intervalo 3-99) e 35 dias (intervalo 3-195), respectivamente. A reativação do CMV entre o dia 100 e o dia 180, não apresentou diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos letermovir e valganciclovir alta hospitalar ( $p=0,14$ ), visto também na comparação entre o grupo letermovir e valganciclovir dia 100 ( $p=0,75$ ). No grupo letermovir, no momento da análise, 23 pacientes estavam com menos de 6 meses após o transplante e seis retornaram aos centros locais após o transplante. Dos 17 pacientes restantes, 4 pacientes (24%) tiveram reativação do CMV após o dia 100, os demais 13 pacientes não tiveram reativação. No grupo valganciclovir dia 100, dos 41 pacientes 19 retornaram para os centros após o transplante. Entre os 22 pacientes restantes, 4 (18%) tiveram reativação do CMV entre o dia 100 e o dia 180 e 18 pacientes não sofreram reativações. Para os 17 pacientes do grupo valganciclovir alta hospitalar, 9 pacientes retornaram ao centro após serem transplantados. Dos 8 pacientes restantes, nenhum apresentou reativação entre os dias 100 e 180 pós-transplante.

#### Taxa e tempo de reinternação

**Golan et al. (2021)**<sup>30</sup>. Quanto à taxa de reinternação, ao longo das semanas, o grupo letermovir sempre apresentou menor taxa que o grupo controle, apesar de a diferença observada entre os dois grupos não ter sido significativa. Na semana 14, a taxa no grupo letermovir foi 36,6% contra 47,6% no grupo placebo (IC de 95%: 31,4% a 42,1% contra 39,9% a 55,4%). Na semana 24, observou-se 49,2% de taxa de reinternação no grupo submetido à profilaxia

contra 55,9% no grupo placebo (IC de 95%: 43,7% a 54,8% contra 48,1% a 63,5%). Já na semana 48, foi de 55,7% para o grupo letermovir contra 60,6% no grupo controle (IC de 95%: 50,1% a 61,2% contra 52,8 a 68,0%).

Quanto ao tempo médio de reinternação, mais uma vez, não foi observada diferença significativa entre os grupos, de acordo com os resultados obtidos. Para a semana 14, a duração média no grupo letermovir foi 7,6 dias contra 11,3 dias no grupo placebo (IC de 95%: 5,9 a 9,8 contra 8,6 a 14,8). Na semana 24, a duração média no grupo submetido à profilaxia foi 13,9 dias contra 15,5 dias no grupo controle (IC de 95%: 11,2 a 17,2 contra 11,9 a 20,1). Na última semana, 48, o grupo letermovir teve uma duração média de internação de 18,0 dias contra 20,7 dias no grupo placebo (IC de 95%: 14,8 a 21,9 contra 15,8 a 27,1).

### Sobrevida global

**Lin et al. (2021)<sup>41</sup>**: a sobrevida global para o grupo letermovir foi de 64% e para o grupo sem letermovir 49%.

**Serio et al.<sup>31</sup>(2021)**: o grupo que utilizou letermovir apresentou uma diminuição na sobrevida (63,5%) ao longo de seis meses, quando comparado aos demais grupos que não fizeram uso: 77,8% no grupo que recebeu TCTH alogênico e não usaram letermovir e 85,7% no grupo que recebeu TCTH autólogo.

**Mori et al. (2021)<sup>34</sup>**: a sobrevida global até 180 dias pós-transplante dos pacientes que utilizaram letermovir foi maior quando comparada aos que não utilizaram (80,4% vs. 73,10%) apresentando diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,033$ ).

**Derigs et al. (2021)<sup>42</sup>** estimaram que a sobrevida global em um ano foi de 84% no grupo letermovir e 72% no grupo controle (HR = 0,75 [IC de 95%: 0,43 a 1,30];  $p < 0,306$ ).

**Sharma et al. (2020)<sup>38</sup>**: a sobrevida em um ano foi de 76% no grupo letermovir e de 78% para ambos os grupos valganciclovir dia 100 e valganciclovir com alta hospitalar.

**Wolfe et al. (2021)<sup>39</sup>**: o estudo apresentou uma melhora na sobrevida global nos pacientes que receberam letermovir ( $p = 0,035$ ) com um HR = 0,46 (IC de 95%: 0,23 a 0,95).

**Johnsrud et al. (2020)<sup>36</sup>** identificaram uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida em 100 dias entre o grupo letermovir e o grupo controle, 93,5% (101) e 88,5% (564), respectivamente.

**Gabanti et al. (2022)<sup>45</sup>** detectaram uma fraca diferença na sobrevida em um ano ( $p = 0,57$ ) entre pacientes submetidos à profilaxia com letermovir (70%) e pacientes não submetidos (77%).

### Mortalidade por todas as causas

No estudo clínico randomizado realizado por **Marty et al. (2017)**<sup>28</sup>, a mortalidade geral na semana 24 e 48 pós-transplante (todas as causas) foi de 10,2% (IC de 95%: 6,8 – 13,6) e 20,9% (IC de 95%: 16,2 – 25,6), contra 15,9% (IC de 95%: 10,2 – 21,6) e 25,5% (IC de 95%: 18,6 – 32,5) no grupo placebo.

**Ljungman et al. (2020)**<sup>29</sup> foram analisados os fatores de risco para mortalidade por todas as causas em 24 e 48 semanas após o transplante. Em 24 semanas, a mortalidade por todas as causas do grupo letermovir foi 9,8% e no grupo placebo 15,9%, HR = 0,60 (IC de 95%: 0,36 - 1,00), p = 0,05. Em 48 semanas, no grupo letermovir foi 18,8% (61), enquanto no grupo placebo foi 23,5% (40), HR = 0,76 (IC de 95%: 0,51 - 1,13), p = 0,17.

Neste estudo, definiu-se como mortalidade por todas as causas o desenvolvimento dos desfechos leucemia mieloide aguda, DECH, na forma aguda e DECH com acometimento gastrointestinal, sepse, pneumonia, insuficiência respiratória, leucemia linfóide aguda, disfunção múltipla dos órgãos e choque séptico. Na linha de base dos pacientes acompanhados por risco de desenvolver a reativação do CMV, 147 pacientes eram de alto risco e 348 pacientes de baixo risco. Destes pacientes de alto risco, 26,5% foram a óbitos, enquanto 17,8% dos pacientes de baixo risco seguiram no mesmo desfecho, p = 0,03.

A DECH nos graus II-IV ocorreu em 133 pacientes, tendo como desfecho o óbito em 29,3% dos casos. Entretanto, para os indivíduos que não tiveram ocorrência DECH aguda, o número de óbitos representou 17,1%, HR = 2,34 (IC de 95%: 1,55 - 3,52), p < 0,001. A mortalidade por desenvolvimento de ICS-CMV foi avaliada em 48 semanas após o transplante. Os pacientes foram separados quanto a presença de ICS-CMV vs. sem ICS-CMV. 128 pacientes desenvolveram a infecção, sendo 57 do grupo letermovir e 71 pacientes do grupo placebo. Destes 15,8% (9) dos pacientes do grupo letermovir evoluíram ao óbito, enquanto no grupo placebo 31,0% (22) dos pacientes tiveram a mesma evolução.

Dado o efeito diferencial na infecção por CMV na mortalidade por grupo de tratamento, foi realizado um modelo de regressão COX no qual foi ajustado para estimar a resposta entre os tratamentos com e sem letermovir. Quando ajustado o modelo para variável tempo dependente, observa-se que a mortalidade por todas as causas foi de 0,45 (IC de 95%: 0,21 a 1,00), p = 0,05 para o grupo letermovir vs. placebo com ICS-CMV. Em 24 semanas foi encontrado um HR = 2,05 (IC de 95%: 1,09 a 3,88), p = 0,03.

**Royston et al. (2021)**<sup>32</sup>: a comparação de mortalidade por todas as causas não demonstrou diferença significativa entre os dois grupos, letermovir e controle (4 (15,4%) vs. 13 (25,0%), p = 0,40).

**Mori et al. (2021)**<sup>34</sup>: 53,2% dos pacientes que não utilizaram letermovir morreram em uma mediana de 177,5 dias (variação, 11-1.485 dias) após o transplante e 23,7% dos pacientes que utilizaram o letermovir morreram numa mediana de 145 dias (intervalo: 27 - 299 dias) após o transplante.

**Wolfe et al. (2021)<sup>39</sup>**: a mortalidade por todas as causas ocorreu em 31,9% dos pacientes do grupo letermovir e em 43,4% dos pacientes que não receberam letermovir.

**Anderson et al. (2020)<sup>43</sup>** avaliaram a mortalidade por todas as causas nos dias 100 e 200. A mortalidade em 100 dias não apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,79$ ) entre o grupo letermovir (20%) e o grupo controle (21%). Em 200 dias, este desfecho também não apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,27$ ) entre o grupo letermovir (44%) e o grupo controle (48%).

**Sassine et al. (2021)<sup>44</sup>**: não foi verificada diferença significativa quanto a diferença de mortalidade por todas as causas no dia 100 nos dois grupos estudados (com letermovir 9 (7%) e sem letermovir 51 (12%),  $p = 0,12$ ). Numericamente essa diferença foi menos acentuada nas semanas 24 e 48 após transplante (Semana 24: com letermovir 19 (15%) e sem letermovir 81 (20%); semana 48: com letermovir 35 (28%) e sem letermovir 129 (31%).

**Lin et al. (2021)<sup>41</sup>** mostraram que em um ano a incidência cumulativa da mortalidade foi de 16,9% (grupo letermovir) e de 18,9% (grupo sem letermovir).

#### Doença do enxerto contra hospedeiro (DECH): aguda e crônica

Em **Marty et al. (2017)<sup>28</sup>**, a DECH crônica apresentou uma ocorrência em 146 pacientes (39,1%) no grupo letermovir e em 74 pacientes (38,5%) no grupo placebo, com um RR = 0,6 (IC de 95%: -8,0 - 8,9) e um valor de  $p = 0,96$ .

Em **Serio et al. (2021)<sup>31</sup>**, os eventos de DECH foram menos frequentes no grupo letermovir (3 ou 23% eventos para a forma crônica e 7 ou 53,3% eventos para a forma aguda) do que no grupo que não recebeu letermovir (12 ou 54,5% eventos para a forma crônica e 10 ou 45,5% eventos para a forma aguda).

Em **Terao et al. (2021)<sup>33</sup>**, receptores de transplante em uso de ciclofosfamida e que tiveram doador haploidêmico (PTCy-haplo) tratados com letermovir mostraram um aumento significativo na taxa de DECH crônica em 15 meses em comparação com aqueles não tratados (63,3%; IC de 95%: 30,5% a 93,7%) vs. 12,5%; IC de 95%: 1,9% a 61,3%),  $p = 0,025$ ). Nenhuma diferença foi observada no grupo de pacientes compatíveis. Quanto à doença do enxerto aguda, nenhum dos dois grupos apresentaram diferença significativa entre os pacientes com e sem o uso de letermovir: MRD (12,5% vs. 42,9%,  $p = 0,28$ ) e PTCy-haplo (35,3% vs. 50,0%,  $p = 0,49$ ).

Na coorte realizada por **Johnsrud et al. (2020)<sup>36</sup>**, a DECH aguda apresentou uma incidência de 24,1% no grupo letermovir e de 30,1% no grupo controle ( $p = 0,04$ ).

Em **Lin et al. (2021)<sup>41</sup>**, quando avaliado o desfecho DECH, foi observado que o risco para desenvolver a forma aguda da doença no grau II-IV foi similar entre os grupos de pacientes tratados e não tratados com letermovir (56% vs. 66%,  $p = 0,387$ ).



No estudo de **Gabanti et al. (2022)**<sup>45</sup>, a doença em sua classificação aguda ocorreu com frequência similar em pacientes submetidos e não submetidos à profilaxia com letermovir apenas a forma crônica teve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,024$ ), o grupo letermovir apresentou uma frequência de 13% e o grupo controle 42% com HR = 0,5 (IC de 95%: 0,2 a 1,1).

Na coorte de **Studer et al. (2020)**<sup>37</sup>, dentre todos os participantes que realizaram o tratamento profilático (primário e secundário) com letermovir, 20/42 pacientes (47,6%) tiveram a DECH aguda, e 11/42 (26,2%) tiveram DECH crônica. Contudo, se tratando apenas do grupo profilaxia primária no grupo letermovir 2/28 pacientes (7,1%) desenvolveram DECH crônica.

Em **Wolfe et al. (2021)**<sup>39</sup>, a DECH aguda  $\geq$  grau 2 se desenvolveu em 69 pacientes (57,9%) no grupo letermovir e em 78 pacientes (54,5%) no grupo controle.

**Sharma et al. (2020)**<sup>38</sup> avaliaram a doença aguda do enxerto contra hospedeiro no grupo letermovir que ocorreu em 13 pacientes (41%), no grupo valganciclovir alta hospitalar em 23 pacientes (56%) e no grupo valganciclovir dia 100 em 35 pacientes (58%).

#### Mortalidade não associada

**Derigs et al. (2021)**<sup>42</sup>: dentre as quatro mortes do grupo letermovir, três foram devido à mortalidade não associada, quando a causa do óbito não se relaciona a doença de base, e 1 devido à doença progressiva apresentando um risco cumulativo em um ano após o transplante de 9% no grupo Letermovir e de 12% no grupo controle (HR = 0,60 [IC de 95%: 0,28 a 1,32];  $p < 0,190$ ). No grupo controle, 5 foram devido à mortalidade não associada e 2 devido à doença progressiva.

**Wolfe et al. (2021)**<sup>39</sup>: a mortalidade não associada a doença de base ocorreu em 8,4% dos pacientes do grupo letermovir e em 9,7% dos pacientes que não receberam letermovir. O estudo mostrou que a idade e a DECH aguda foram associados com risco aumentado de morte (HR = 1,03 [IC de 95%: 1,02 a 1,05],  $p < 0,001$  e HR = 2,05 [IC de 95%: 1,35 a 3,13],  $p = 0,001$ , respectivamente) e risco aumentado de mortalidade não associada (HR = 1,03 [IC de 95%: 1,01 a 1,05],  $p = 0,012$  e HR = 3,59 [IC de 95%: 2,01 a 6,40],  $p < 0,001$ , respectivamente).

**Anderson et al. (2020)**<sup>43</sup> avaliaram a mortalidade não associada nos dias 100 e 200. A mortalidade em 100 dias foi de 20% (grupo letermovir) e 18% (grupo controle), não apresentando diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,78$ ). Em 200 dias, este desfecho também não apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,49$ ) entre o grupo letermovir (28%) e o grupo controle (36%).

**Mori et al. (2021)**<sup>34</sup> apresentaram que a mortalidade não associada para o grupo letermovir foi de 7,9% em 145 dias, em contraste, 25,9% do grupo não letermovir, em uma mediana de 177,5. Em 180 dias, foi observado uma incidência

cumulativa de mortalidade não associada para o grupo letermovir e para o grupo sem profilaxia de 8,9% e 14,9%, respectivamente ( $p = 0,052$ ).

#### Falha do enxerto

**Mori et al. (2021)**<sup>34</sup> foi o único estudo incluído que avaliou o desfecho falha do enxerto e mostrou não haver diferença significativa quanto a incidência de falha do enxerto nos dois grupos (2,36% vs. 2,81  $p = 0,78$ ).

#### Doença por Citomegalovírus

No ECR, **Marty et al. (2017)**<sup>28</sup> identificaram cinco (1,5%) casos de doença por CMV no grupo letermovir e três (1,8%) no grupo placebo e, em todos os casos, a doença por CMV envolveu o trato gastrointestinal.

Em **Malagola et al. (2020)**<sup>35</sup> foram verificados dois casos de doença por CMV entre os pacientes que não utilizaram letermovir.

No estudo de **Anderson et al. (2020)**<sup>43</sup>, a doença por CMV não ocorreu em nenhum paciente do grupo letermovir, contudo, ocorreu em 10 pacientes (13%) do grupo controle.

Em **Johnsrud et al. (2020)**<sup>36</sup>, nenhum paciente no grupo letermovir desenvolveu doença por CMV no dia 100 pós-transplante, no entanto, no grupo controle 5,3% (34 pacientes) desenvolveram. Todas as diferenças citadas entre os grupos foram estatisticamente significativas.

**Sassine et al. (2021)**<sup>44</sup> verificaram que a incidência da doença por CMV foi menor entre as pessoas que utilizaram letermovir, quando comparadas com aquelas que não utilizaram a profilaxia, 7 (6%) e 83 (20%) respectivamente,  $p < 0,0002$ .

Em **Deriggs et al. (2021)**<sup>42</sup>, foram verificadas duas ocorrências de doença por CMV no grupo sem profilaxia, enquanto isso, nenhuma ocorrência foi verificada no grupo letermovir.

#### Tempo de hospitalização

Em **Royston et al. (2021)**<sup>32</sup>, a comparação de tempo de hospitalização entre os dois grupos não demonstrou diferença significativa entre os dois grupos (44,8 dias vs. 59,8 dias,  $p = 0,16$ ).

Em **Johnsrud et al. (2020)**<sup>36</sup>, a mediana do tempo de internação relacionado ao CMV foi de 35 dias ( $n = 1$ ) no grupo letermovir e de 19,5 dias (1 a 100 dias) no grupo controle ( $p < 0,001$ ).

O estudo de **Sharma et al. (2020)**<sup>38</sup> não relatou o tempo de hospitalização para o grupo letermovir.

#### Reativação do CMV

Em **Sharma et al. (2020)**<sup>38</sup>, a reativação do CMV assumiu diferentes valores na comparação entre os três grupos. No grupo letermovir a reativação ocorreu em 22% (7), no grupo valganciclovir dia 100 em 33% (20) e no grupo aciclovir com alta hospitalar em 57% (23). A comparação entre o grupo letermovir e o grupo valganciclovir com alta hospitalar foi estatisticamente significativa, resultado não observado na comparação entre o grupo letermovir e valganciclovir dia 100. A mediana da reativação do CMV para o grupo letermovir, valganciclovir dia 100 e valganciclovir com alta hospitalar foi de 3 dias (intervalo 1-24), 27 dias (intervalo 3-99) e 35 dias (intervalo 3-195), respectivamente.

No estudo de **Malagola et al. (2020)**<sup>35</sup>, no desfecho reativação do CMV, 14 pacientes (31%) no grupo letermovir desenvolveram reativação do CMV antes do dia +100, contudo o resultado do grupo que realizou tratamento preemptivo não foi relatado pelos autores.

Em **Anderson et al. (2020)**<sup>43</sup>, a reativação do CMV, em 100 dias, se desenvolveu em 5 pacientes (20%) no grupo letermovir e em 76 pacientes (72%) no grupo controle. Em 200 dias, este desfecho ocorreu em 10 pacientes (40%) no grupo letermovir e em 76 pacientes (72%) no grupo controle.

### 6.3.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

#### Eventos Adversos (EA)

Em **Marty et al. (2017)**<sup>28</sup> foi relatada a ocorrência de EA em quase todos os pacientes de ambos os grupos. Os principais EA no grupo letermovir foram edema periférico (14,5%), vômito (18,5%), cefaleia (13,9%), tosse (14,2%), dor abdominal (11,8%) e fadiga (13,4%).

## 6.4 Certeza geral da evidência

O demandante apresentou a classificação da qualidade da evidência, que foi feita através do GRADE, sendo conduzida por desfecho conforme apresentado na Figura 4.

**Figura 4.** Classificação da qualidade da evidência apresentada pelo demandante.

<i>Certainty assessment</i>							<i>Certainty</i>
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
<b>Proporção de pacientes com infecção clinicamente significativa por CMV por 24 semanas após transplante</b>							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Proporção de pacientes com infecção clinicamente significativa por CMV em 14 semanas</b>							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Tempo até infecção clinicamente significativa por CMV</b>							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Re-hospitalização por toda as causas</b>							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Mortalidade por todas as causas</b>							
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Segurança</b>							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Fonte: Dossiê do demandante.

Para esta demanda, não foi realizada nova classificação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE, uma vez que não foram encontradas novas evidências advindas dos estudos.

Para análise do risco de viés do ECR, o parecerista utilizou a ferramenta RoB 2.0, no qual foram analisados os domínios processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). O estudo de Marty *et al.*<sup>28</sup>(2017) apresentou baixo risco de viés em todos os domínios avaliados para cada desfecho (

**Figura 6).**

Após refazer os critérios de busca, foram selecionados estudos observacionais do tipo coorte, nos quais o risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta *Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I).

Alguns estudos receberam a classificação "Sério" para o risco de viés devido a potenciais fatores de confundimento que não foram ajustados, definição das classificações de intervenções e medidas dos desfechos. No entanto, a maioria recebeu a classificação "Moderado", o que é esperado na aferição de risco de viés em estudos não intervencionais<sup>44</sup>. A avaliação do risco de viés em estudos observacionais está na Figura 5.



**Figura 5.** Avaliação do risco de viés em estudos observacionais (ROBINS-I).

	Viés de confundimento	Viés na seleção dos participantes do estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido às intervenções planejadas	Viés devido a dados faltantes	Viés na mensuração dos desfechos	Viés de seleção no relato dos desfechos	Risco de viés
Tarao <i>et al.</i> , 2021	Moderado	Baixo	Sério	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Sério
Royston <i>et al.</i> , 2021	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado
Serio <i>et al.</i> , 2021	Sério	Baixo	Sério	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Sério
Mori <i>et al.</i> , 2021	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado
Studer <i>et al.</i> , 2020	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Moderado
Malagola <i>et al.</i> , 2020	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Sério	Moderado	Sério
Gabanti <i>et al.</i> , 2022	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Baixo	Moderado
Johnsrud <i>et al.</i> , 2020	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado
Sharma <i>et al.</i> , 2019	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado
Deriggs <i>et al.</i> , 2021	Baixo	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado
Lin <i>et al.</i> , 2021	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado
Ljugmam <i>et al.</i> , 2021	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Hill <i>et al.</i> , 2021	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Sério
Wolfe <i>et al.</i> , 2021	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Sassine <i>et al.</i> , 2021	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado

Fonte: Elaboração própria.

**Figura 6.** Avaliação do risco de viés em estudos clínicos experimentais (RoB 2.0).

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1a	D1b	D2	D3	D4	D5	Overall	
NCT02137772	Letermovir	Placebo	Tempo até a infecção clinicamente significativa por CMV								Low risk
NCT02137772	Letermovir	Placebo	Pacientes com infecção clinicamente significativa por CMV por 24 semanas após transplante								Some concerns
NCT02137772	Letermovir	Placebo	Mortalidade por todas as causas								High risk
NCT02137772	Letermovir	Placebo	Eventos adversos								

D1a Randomisation process

D1b Timing of identification or recruitment of participants

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

Fonte: Elaboração própria.

## 6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Até o momento, não há nenhum medicamento específico para a profilaxia contra a infecção e a doença do CMV após TCTH no SUS. O uso de letermovir demonstrou uma redução na incidência de infecção clinicamente significativa (ICS-CMV) nos 100 dias após o TCTH. Porém, não foi verificada diferença estatisticamente significativa na mortalidade por

todas as causas e na sobrevida global relacionada ao letermovir. Alguns estudos observacionais questionam o aumento na incidência de ICS-CMV após o término do tratamento com letermovir<sup>21,35,45,38</sup>.

Os eventos como doença renal aguda e neutropenia foram identificados em ambos os grupos de pacientes, grupo profilaxia e grupo sem profilaxia, no ensaio clínico de fase 3 de Marty *et al.*, (2017)<sup>28</sup>, não podendo, dessa forma, ser associado exclusivamente a terapia preemptiva.

A respeito da taxa de eventos adversos cardíacos (independentemente da causalidade avaliada pelo investigador), foi maior em indivíduos recebendo letermovir (13%) comparado a indivíduos recebendo placebo (6%). Os eventos adversos cardíacos mais comuns foram taquicardia (relatado em 4% dos indivíduos recebendo letermovir e em 2% dos indivíduos recebendo placebo) e fibrilação atrial (relatado em 3% dos indivíduos recebendo letermovir e em 1% dos indivíduos recebendo placebo). Entre esses indivíduos que experimentaram um ou mais eventos adversos cardíacos, 85% dos indivíduos recebendo letermovir e 92% dos indivíduos recebendo placebo tiveram eventos relatados como leves ou moderados em gravidade<sup>27</sup>.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1. Avaliação econômica

O Quadro 7 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde<sup>45</sup>.

**Quadro 7.** Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

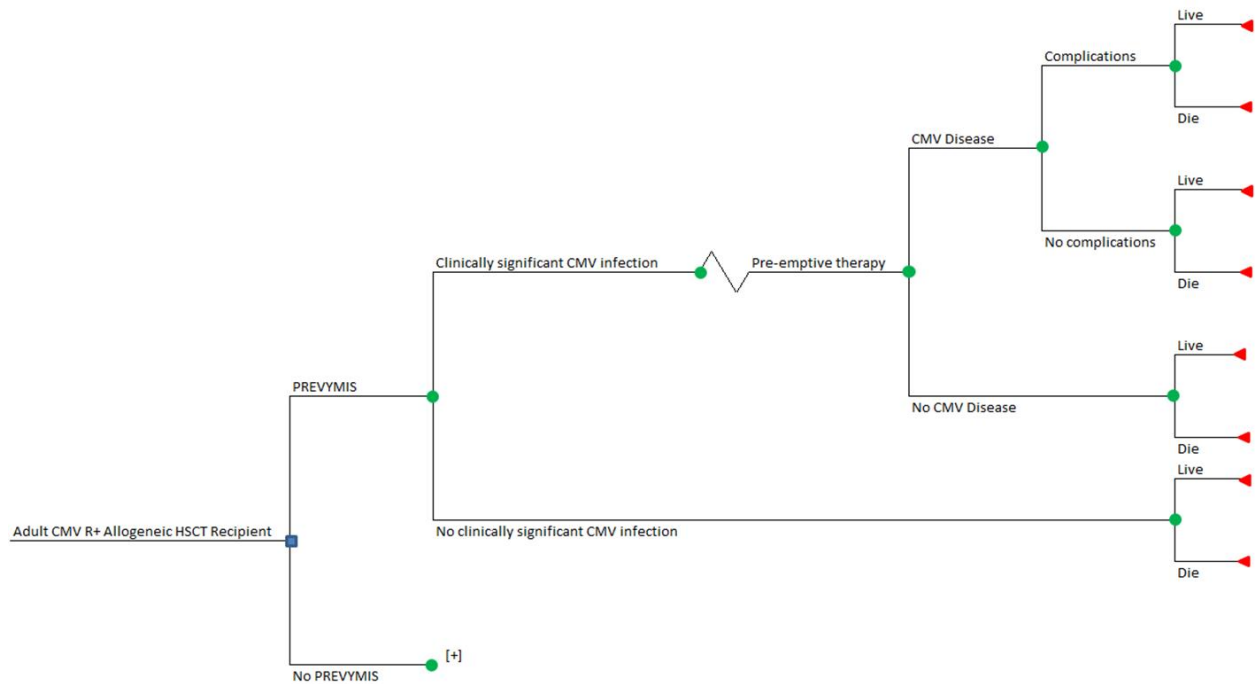
Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-efetividade e custo-utilidade	Adequado
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Letermovir x placebo	Adequado
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	Pacientes R+ para CMV que realizaram TCTH alogênico	Adequado
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Ocorrência de ICS-CMV, DCMV, reinternação por CMV, neutropenia, DRA, DECH e óbitos.	Adequado.
<b>Horizonte temporal</b>	Horizonte de tempo de vida para desfechos e 48 semanas para custos	Não adequado. O demandante utilizou os resultados de 24 e 48 semanas de acompanhamento do ECR pivotal para contabilização de eventos e custos, mas contabiliza apenas a probabilidade de sobrevida para 15 anos.
<b>Taxa de desconto</b>	5% ao ano	Adequado. O valor está de acordo com o que foi proposto nas diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde	Adequado

<b>Medidas da efetividade</b>	Anos de vida ganhos e anos de vida ajustados por qualidade (QALY)	Adequado.
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Foram consideradas as probabilidades de ocorrência de desfechos com base no ECR pivotal. Valores de utilidade para os estados de saúde foram obtidos por meio do EQ-5D aplicado a 92 pacientes de um estudo holandês, que avaliou o impacto da leucemia mieloide aguda e seu tratamento na qualidade de vida de pacientes pós TCTH alogênico.	Não adequado. Foram observadas incoerências na montagem da árvore de decisão. A população de base do estudo não é referência para avaliação de QALYs e não representa as preferências (utilidade) da população brasileira.
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Foram considerados os custos relacionados aos desfechos selecionados, com base nos resultados do ECR pivotal (24 semanas de acompanhamento). Os custos foram estimados de acordo com a opinião de especialistas e custeadas através do SIGTAP, multiplicado por fator de correção de 2,8, pois os valores da tabela SIGTAP apresentam limitações por apresentarem somente os custos federais <sup>46</sup> .	Não adequado. Foram observadas incoerências na montagem da árvore de decisão e, consequentemente, na alocação dos custos relativos a cada alternativa considerada. Além disso, não foram computados custos para além do primeiro ano, o que dilui o custo deste primeiro ano em todos os seguintes, comprometendo o resultado da análise.
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Real (R\$)	Adequado
<b>Método de modelagem</b>	Árvore de decisão	Adequado
<b>Pressupostos do modelo</b>	Simula a progressão clínica da infecção por CMV, efeitos de tratamento e resultados de saúde associados, com base no ECR pivotal. Presume que pacientes que sobrevivem ao período de teste do ECR (24 semanas) sobrevivem até o ano 1. Assume que a mortalidade após o ano 1 segue a tábua de vida do Brasil, ponderada pelo risco relativo de óbito estimado por Wingard <i>et al.</i> <sup>47</sup> (2011). Presume que a utilidade pós-ensaio é de 0,82, com base em um estudo realizado com indivíduos holandeses sobreviventes a TCTH. Assume que todos os indivíduos que desenvolvem ICS-CMV utilizaram terapia preemptiva. Considera os desfechos: infecções oportunistas, DECH, DRA e neutropenia como complicações da ICS-CMV.	Não adequado. O ECR mostra que há diferença importante na mortalidade em 24 e 48 semanas de acompanhamento. O valor de utilidade aplicado a sobreviventes ao TCTH em 24 semanas (0,82), provavelmente, não se aplica aos indivíduos brasileiros sobreviventes a TCTH. De acordo com o ECR, os eventos DECH, infecções oportunistas, neutropenia e DRA ocorrem de forma semelhante nos grupos letermovir e placebo, e não podem ser considerados como complicações da ICS-CMV.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	One-way e análise de sensibilidade probabilística (Gráfico de Dispersão)	Adequado

TCTH: transplante de célula-tronco hematopoiéticas; CMV: citomegalovírus; ICS-CMV: infecção clinicamente significativa por citomegalovírus; DCMV: doença por citomegalovírus; DRA: doença renal aguda; DECH: doença do enxerto contra hospedeiro; ECR: ensaio clínico randomizado; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

O demandante apresentou um modelo de árvore de decisão para avaliar a razão de custo-efetividade incremental do uso profilático de letermovir em relação à não profilaxia em pessoas R+ para CMV submetidas a TCTH. O modelo considerou a probabilidade de desenvolvimento de ICS-CMV e, consequentemente, DCMV e complicações. Foram considerados os desfechos finais de vida ou morte (Figura 7). O detalhamento do modelo, bem como a estrutura e os cálculos foram apresentados pelo demandante em planilhas de Excel, que compunham o dossiê de solicitação de incorporação.

**Figura 7.** Modelo árvore de decisão apresentada pelo demandante.



Fonte: Dossiê do demandante.

O modelo apresentado utiliza dados do ECR fase III<sup>28</sup> sobre a proporção dos participantes que desenvolvem ICS-CMV, início do tratamento preemptivo, proporção de pacientes com doença por CMV e complicações relacionadas ao CMV, como infecções oportunistas, reinternação ou doença do enxerto contra o hospedeiro.

A estimativa dos anos de vida foi feita considerando que as pessoas que sobreviveram às primeiras 24 semanas após o TCTH também sobreviverão até o fim do primeiro ano. Essa premissa está em desacordo com os resultados do ECR, que mostra que a mortalidade aumenta consideravelmente entre a semana 24 (10,2% no grupo letermovir e 15,9% no grupo placebo) e a semana 48 (20,9% no grupo letermovir e 25,5% no grupo placebo). Com base nos resultados de 24 semanas do estudo pivotal, foi feita extrapolação da sobrevida para *life time*, com base nos métodos de Wingard *et al.* (2011)<sup>47</sup>, por meio da aplicação de uma média ponderada do risco relativo anual de mortalidade, ajustado para a indicação subjacente.

Com relação à probabilidade de ocorrência dos eventos que compõem o modelo, também foram encontradas divergências entre a tabela apresentada no dossiê e a planilha de Excel que detalha o modelo. Os valores apresentados no dossiê para ICS-CMV no grupo letermovir (17,2%) e sem profilaxia (42,4%) diferem dos utilizados no modelo econômico (17,5% para letermovir e 41,8% para placebo). As probabilidades de ocorrência de DCMV também divergem: no dossiê, 1,8% no grupo letermovir e 2,1% no grupo placebo; na análise econômica, 1,5% no grupo letermovir e 1,8% no grupo placebo. O mesmo se observa com as probabilidades de ocorrência de DECH no grupo letermovir (49,8%) e sem letermovir (54,1%) apresentadas no dossiê, quando comparadas às utilizadas no modelo econômico, de 39,1% e 38,5%, respectivamente. Também divergem as probabilidades de ocorrência de infecções oportunistas apresentadas no dossiê, de 31,7% para letermovir e 30% para placebo, enquanto o modelo considerou 64,6% e 72,4% nessa ordem. As

probabilidades de ocorrência de reinternação relacionada ao CMV foram as mesmas, tanto no dossiê quanto na avaliação econômica, mas não estão disponíveis no artigo de Marty *et al.* (2017)<sup>28</sup>, sobre o ECR. Ressalta-se que os dados utilizados nas planilhas do modelo econômico coincidem com os do ECR, conforme o Quadro 8 abaixo.

**Quadro 8.** Probabilidades de ocorrência de eventos.

Probabilidade de ocorrência dos eventos em 24 semanas	Dossiê*		Análise econômica**		Ensaio Clínico - Fase 3 (Marty <i>et al.</i> , 2017)	
	Letermovir (%)	Sem Letermovir (%)	Letermovir (%)	Sem Letermovir (%)	Letermovir (%)	Sem Letermovir (%)
Infecção por CMV clinicamente significativa	17,2	42,4	17,5	41,8	17,5	41,8
Doença por CMV	1,8	2,1	1,5	1,8	1,5	1,8
Reinternação relacionada ao CMV	2,8	7,6	2,8	7,6	—	—
Infecções oportunistas	31,7	30	64,6	72,4	64,6	72,4
Doença do enxerto contra o hospedeiro	49,8	54,1	39,1	38,5	39,1	38,5
Mortalidade por todas as causas	10,2	15,9	10,2	15,9	10,2	15,9

\* Tabela 16 do dossiê; \*\*Planilhas de Excel anexadas ao processo de submissão.

O demandante assumiu que todos aqueles que desenvolveram ICS-CMV utilizaram terapia preemptiva (PET), em ambos os grupos. Considerou ainda que neutropenia e doença renal aguda são eventos adversos à PET, com incidência estimada de 18% e 3%, respectivamente. Não foram encontradas as referências que confirmam esses números. Em contrapartida, no ECR fase III, utilizado como a base para a construção do modelo, foi observado que 3,8% dos indivíduos do grupo letermovir e 3,6% do grupo placebo desenvolveram neutropenia em 24 semanas após o TCTH. Com relação à doença renal aguda, observou-se a ocorrência em 9,7% dos indivíduos no grupo letermovir e em 13% do grupo placebo. O ECR não avaliou se houve diferenças entre indivíduos que fizeram ou não o uso de PET para os eventos descritos no Quadro 8 (Marty *et al.*, 2017, Tabela S11).

O modelo apresentado considerou valores de *utility* com base no tempo e no tratamento utilizado. O demandante afirma que o valor base da utilidade é a média ponderada do índice EQ-5D para letermovir e placebo do ECR. No entanto, o relato do ECR (Marty *et al.*<sup>28</sup>, inclusive material suplementar) não apresenta resultados de utilidade e sequer menciona, na seção de métodos, que será feita a avaliação de qualidade de vida. O autor presume que após 48 semanas do TCTH a utilidade será de 0,82, com base no estudo de Leunis *et al.* (2014)<sup>48</sup>, que avaliou 92 indivíduos com leucemia mieloide aguda que receberam TCTH, na Holanda. O uso de dados baseados nas preferências dos pacientes pertencentes a uma população consideravelmente diferente da brasileira pode levar a conclusões que não refletem a realidade do Brasil e, por isso, é considerada inadequado.

Com relação ao uso de recursos e custos, o modelo apresentado inclui os custos de profilaxia, monitoramento da DCMV e tratamento dos resultados clínicos incluídos no modelo. Os valores de custo padrão foram estimados por painel de especialistas e custeados pelo SIGTAP e banco de preços em saúde. O demandante, com base em relatório do



Ministério da Saúde<sup>46</sup>, multiplicou dados advindos do SIGTAP pelo valor de correção 2,8, com o objetivo de traduzir a realidade dos gastos em saúde, já que os valores do SIGTAP se referem apenas aos custos federais.

### **Custos com profilaxia**

O custo com a profilaxia inclui o custo por dia de profilaxia com letermovir. O preço proposto para incorporação é de R\$ 27.123,40, na apresentação farmacêutica de 240 mg x 28 comprimidos, e R\$ 29.467,40, na apresentação farmacêutica de 480 mg x 28 comprimidos (sem impostos e contribuições). O preço máximo de venda ao governo (PMVG) 18% de ICMS aprovado para PREVYMIS® é de R\$ 31.329,37 em 240 mg x 28 comprimidos e R\$ 34.036,85 em 480 mg x 28 comprimidos. Também foi apresentado o preço não incluindo impostos, a depender do modelo comercial estabelecido. Vale ressaltar que, até a elaboração deste Relatório, o produto não possui isenção de ICMS, PIS e COFINS (Figura 8).

O valor utilizado no modelo, pelo demandante, correspondente à média aritmética do preço proposto para incorporação (com impostos) para as duas apresentações de letermovir, de R\$ 1.010,55 por comprimido. Foi considerada a duração média do tratamento de 65 dias, conforme reportado por Marty *et al.* (2017)<sup>28</sup>.

**Figura 8.** Preço da tecnologia proposto pelo demandante.

Apresentação farmacêutica	Preço PMVG 18% <sup>1</sup>	Preço Proposto	Preço Proposto com isenção de imposto <sup>2</sup>
<b>Letermovir 240mg x 28 comprimidos</b>	R\$ 31.329,37	R\$ 27.123,40	R\$ 21.930,56
<b>Letermovir 480mv x 28 comprimidos</b>	R\$ 34.036,85	R\$ 29.467,40	R\$ 23.825,79

<sup>1</sup> Lista de Preço de Medicamentos – Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Abril/2022.

<sup>2</sup> Preço apresentado pelo demandante não incluindo impostos, a depender do modelo comercial. Atualmente, o produto não possui isenção de ICMS, PIS e COFINS.

Fonte: dossiê do demandante.

### Custos com o monitoramento da doença por CMV

Os custos relacionados ao monitoramento da doença por CMV foram calculados com base na necessidade semanal de consultas, exames e procedimentos de pacientes pós TCTH. O custo de monitoramento semanal considerado na análise foi de R\$ 189,54.

### Custos com tratamento preemptivo

Para o custo do tratamento preemptivo, foi considerado o custo do tratamento com ganciclovir, na dose de 5 mg/kg por dia, assumindo peso médio dos pacientes de 76,6 kg. O preço adotado foi de R\$ 81,95 por apresentação de 1 mg/ml x 250 ml.

Ao custo do medicamento, foi adicionado o valor do procedimento 05.06.02.001-0 INTERCORRENCIA POS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS – NÃO APARENTADO (HOSPITAL DIA), por um máximo de 30 dias, corrigindo o valor pelo fator de correção de 2,8.

Com isso, o custo por dia do tratamento preemptivo considerado foi de R\$ R\$ 444,99/dia, com duração de 35,5 dias, mediana obtida no ECR, segundo o dossiê. O custo total nesse cenário é de R\$ 15.797,15 por PET.

Entretanto, a avaliação econômica (detalhada em planilhas de Excel) considera que o custo diário da PET é de R\$ 316,79, com duração de 59,3 dias. Neste caso, o custo da PET é de R\$ 18.785,65.

### Custos com eventos adversos e complicações

O demandante incluiu no modelo econômico, adicionalmente, os custos do tratamento de neutropenia, doença renal aguda, doença por CMV, reinternação relacionada ao CMV, infecções oportunistas e DECH, conforme Tabela 2. Há, nesse ponto, divergência entre as probabilidades de ocorrências desses eventos (conforme Marty *et al.*, 2017, incluindo material suplementar), apresentados no Quadro 9, e as utilizadas para o cálculo dos custos. O demandante atribuiu as probabilidades de ocorrências desses eventos apenas àqueles indivíduos que desenvolveram ICS-CMV, o que provocou redução considerável do custo, especialmente no grupo letermovir, já que a probabilidade de ICS-CMV é menor para esses pacientes.

**Quadro 9.** Custos de desfechos utilizados para avaliação econômica do demandante.

Desfechos	Valor apresentado pelo demandante (R\$)
Doença por CMV	R\$ 18.785,40
Doença do enxerto contra hospedeiro	R\$ 17.075,41
Reinternação relacionada ao CMV	R\$ 9.979,20
Infecções oportunistas	R\$ 11.346,78
Neutropenia	R\$ 1.128,77
Doença renal aguda	R\$ 2.427,54

Fonte: adaptado do dossiê do demandante.

## Resultados

O demandante apresenta os resultados dos componentes de custo, eficácia, razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.

Com relação aos custos totais descritos no dossiê do demandante (Figura 9), é observado custo incremental de R\$ 55.860,76 quando realizada profilaxia com letermovir. Se observada a avaliação econômica (planilha de Excel anexa ao processo de submissão), o custo incremental da profilaxia com letermovir é de R\$ 51.295,90. Os custos totais incluem apenas os recursos consumidos no primeiro ano de acompanhamento pós TCTH. Nenhum custo é atribuído aos anos seguintes.

**Figura 9. Resultados de custo (Coorte 1.000 pacientes).**

<b>Desfechos</b>	<b>Com profilaxia</b>	<b>Sem profilaxia</b>	<b>Diferença</b>	<b>Diferença relativa</b>
<b>Profilaxia do CMV</b>	R\$65.685.750	R\$0	R\$65.685.750	-
<b>Monitoramento da doença por CMV</b>	R\$4.549	R\$4.549	R\$0	0,00%
<b>Tratamento preemptivo</b>	R\$3.287.444	R\$7.852.296	-R\$4.564.851	-58,13%
<b>Re-hospitalização por CMV</b>	R\$40.739	R\$264.121	-R\$223.382	-84,58%
<b>Doença por CMV</b>	R\$49.312	R\$141.341	-R\$92.030	-65,11%
<b>Infecções oportunistas</b>	R\$1.282.754	R\$3.433.900	-R\$2.151.146	-62,64%
<b>Doença do enxerto contra hospedeiro</b>	R\$1.168	R\$2.747.962	-R\$2.746.794	-99,96%
<b>Eventos adversos</b>	R\$33.697	R\$80.488	-R\$46.791	-58,13%
<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 70.385.460</b>	<b>R\$14.524.658</b>	<b>R\$ 55.860.755</b>	

Fonte: Dossiê do demandante.

Os resultados de eficácia apresentam as inconsistências já descritas anteriormente, que são impactadas pela inclusão equivocada de probabilidades de desfechos apenas para indivíduos que desenvolvem ICS-CMV. Como resultado, o demandante afirma que o uso de letermovir resulta em 0,335 anos de vida ganhos e 0,304 anos de vida ajustados por qualidade, considerando horizonte temporal de tempo de vida.

A razão de custo efetividade incremental (RCEI) e a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foram calculadas dividindo-se o custo incremental do letermovir pela efetividade (ou utilidade) incremental. As avaliações foram fortemente impactadas pela não alocação de custos a todo o período da análise, resultando em valores de RCEI e RCUI menores do que poderiam de fato ocorrer, já que os custos de um ano foram diluídos no tempo de acompanhamento, de 15 anos. Os resultados encontrados pelo demandante estão na Figura 10.

**Figura 10.** Razões de custo-efetividade incremental (Coorte 1.000 pacientes).

Desfechos	ICER	Conclusão
Anos de vida ganhos	R\$166.653	Letermovir melhora os anos de vida ganhos a um custo maior.
QALYs ganhos	R\$183.687	Letermovir melhora os anos de vida ajustados pela qualidade ganhos a um custo maior.

ICER: Razão de custo-efetividade incremental.

Fonte: Dossiê do demandante.

O demandante conclui que letermovir é custo-efetivo para a profilaxia de ICS-CMV em pacientes R+ para CMV submetidos a TCTH alogênico, considerando como limiar de custo-efetividade decisões tomadas pela Conitec em outros cenários, conforme Figura 11.

**Figura 11.** Valores de referência para o limiar de custo-efetividade.

Medicamento	Indicação	Desfecho	RCEI/RCUI
Tafamidis	Amiloidose	QALY	R\$974.617
Nusinersena	Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q	QALY	R\$749.276
Fumarato de dimetila	Esclerose Múltipla	QALY	R\$139.062
Fingolimode	Esclerose Múltipla	QALY	R\$46.017
Emicizumabe	Hemofilia A	QALY	R\$532.948
Burosumabe	Hipofosfatemia	QALY	R\$2.534.874
Brentuximabe vedotina	Linfoma de Hodgkin	QALY	R\$371.574
Média	-	-	R\$764.053

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade ganhos; LYG: Anos de vida ganhos.

Fonte: Dossiê do demandante.

Ressalta-se, entretanto, que a RCUI apresentada pelo demandante não incluiu os custos de todo o período de acompanhamento e, por isso, não reflete a realidade em relação aos pacientes submetidos a TCTH.

## 7.2. Reconstrução da avaliação econômica

Diante de potenciais divergências identificadas no modelo econômico apresentado pelo demandante, considerou-se mais assertivo elaborar nova avaliação econômica, em um modelo de árvore de decisão, comparando profilaxia com letermovir e placebo (sem profilaxia), levando em consideração os principais desfechos da doença. O horizonte temporal da análise foi de 48 semanas e a perspectiva adotada a do SUS.



As probabilidades de ocorrência dos desfechos foram extraídas do ECR pivotal e da análise de extensão deste ECR, relatados por Marty *et al.*, 2017 e Ljungman *et al.*, 2020, respectivamente. Considerou-se os desfechos: risco de ICS-CMV, ICS-CMV, doença por CMV e óbito. Também foram incorporadas as probabilidades (e custos) de ocorrência de neutropenia, DRA, DECH e infecções. Nesta avaliação econômica, não foram incorporados valores de utilidade, uma vez que os dados disponíveis na literatura não se aplicam à população de brasileiros submetidos a TCTH.

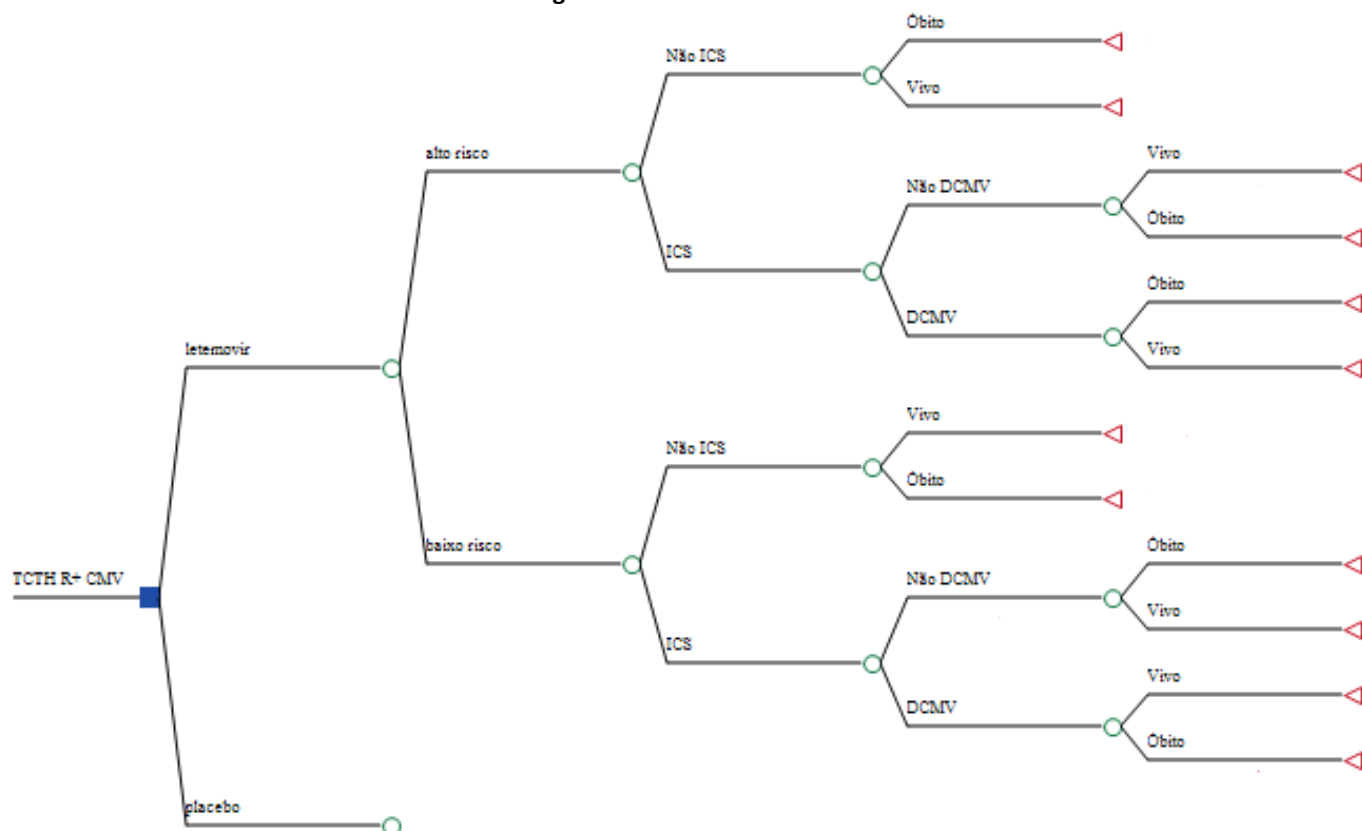
Optou-se por inserir no modelo o risco de ICS-CMV porque, de acordo com Ljungman *et al.* (2020)<sup>29</sup>, há diferença significativa na proporção de óbitos em indivíduos de alto risco de ICS-CMV na comparação entre os grupos letermovir e placebo. As proporções de indivíduos em baixo e alto risco que desenvolveram ICS-ICM foram extraídas dos gráficos apresentados por Marty *et al.* (2017)<sup>28</sup>, por meio da ferramenta Webplot Digitizer, para verificar precisamente os pontos de interesse para análise econômica. Todas as probabilidades estão descritas no Quadro 10 e o esquema da árvore de decisão na Figura 12.

**Quadro 10.** Desfechos e probabilidades utilizados na nova avaliação econômica conduzida.

Desfechos	Probabilidade - Letermovir (%)	Probabilidade - Placebo (%)	Referência
Infecção clinicamente significativa - Alto risco	27,3	56,1	Marty <i>et al.</i> , 2017
Infecção clinicamente significativa - Baixo risco	14,8	40,5	Marty <i>et al.</i> , 2017
Doença por citomegalovírus	1,5	1,8	Marty <i>et al.</i> , 2017
Doença do enxerto contra hospedeiro	39,1	38,5	Marty <i>et al.</i> , 2017
Reinternação hospitalar por citomegalovírus	2,8	7,6	Marty <i>et al.</i> , 2017
Infecções oportunistas	64,6	72,4	Marty <i>et al.</i> , 2017
Neutropenia	3,8	3,6	Marty <i>et al.</i> , 2017
Doença renal aguda	9,7	13,0	Marty <i>et al.</i> , 2017
Mortalidade iCMV-CS	15,8	31,0	Ljungman <i>et al.</i> , 2020
Mortalidade sem iCMV-CS	19,4	18,2	Ljungman <i>et al.</i> , 2020

iCMV-CS: Infecção clinicamente significativa.

**Figura 12.** Árvore de decisão.



Os custos incluídos no modelo foram os mesmos utilizados pelo demandante (medicamentos com impostos), considerando a planilha da avaliação econômica anexa ao dossiê, e estão descritos no Quadro 11. Para análise econômica, foi considerado o tempo médio de uso de letermovir de 65 dias e tempo médio de PET de 35,5 dias, conforme ECR fase III.

**Quadro 11.** Desfechos e valores utilizados para avaliação econômica conduzida.

Desfechos	Valores apresentados pelo demandante (R\$)
Letermovir (dia)	R\$ 1.010,55
Terapia preemptiva com ganciclovir	R\$ 316,79
Custo do monitoramento por citomegalovírus	R\$ 189,54
Doença por citomegalovírus	R\$ 18.785,40
Doença do enxerto contra hospedeiro	R\$ 17.075,41
Reinternação hospitalar por citomegalovírus	R\$ 9.979,20
Infecções oportunistas	R\$ 11.346,78
Neutropenia	R\$ 1.128,77
Doença renal aguda	R\$ 2.427,54

A análise resultou em custo de R\$ 84.451,73 para a profilaxia com letermovir e R\$ 27.416,06 sem realização de profilaxia, em um ano pós TCTH. O uso de letermovir implicou em custo incremental de R\$ 57.035,67 com efetividade incremental de 0,0525 anos, aproximadamente 18 dias de vida ganhos, com RCEI de R\$ 1.086.063,38 por ano de vida ganho (Tabela 1 e Figura 13).

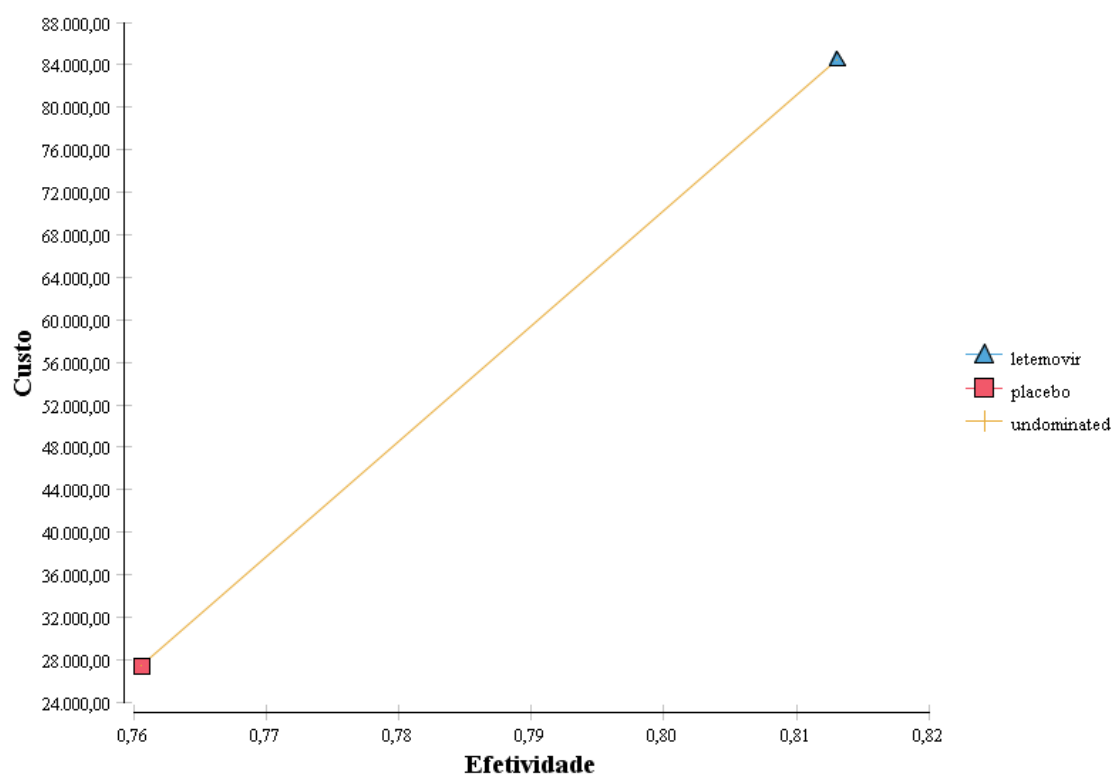
**Tabela 1.** Análise de custo-efetividade de letermovir para profilaxia de infecção por CMV pós TCTH R+.

Tecnologia	Custo	Custo incremental	Efetividade AVG	Efetividade incremental	RCEI
Profilaxia com Letermovir	R\$84.451,73	R\$57.035,67	0,8131	0,0525	R\$ 1.086.063,38
Sem profilaxia	R\$27.416,06		0,7606		

AVG: anos de vida ganhos; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

**Figura 13.** Gráfico de custo-efetividade para 65 dias de uso de letermovir.

#### Análise de custo-efetividade em 65 dias de uso de letermovir



Quando o modelo é ajustado para 100 dias de uso do fármaco, conforme preconizado em bula do fabricante, observa-se um o RCEI de R\$ 1.759.558,54 (Tabela 2), mantendo a efetividade incremental de 0,0525 anos.

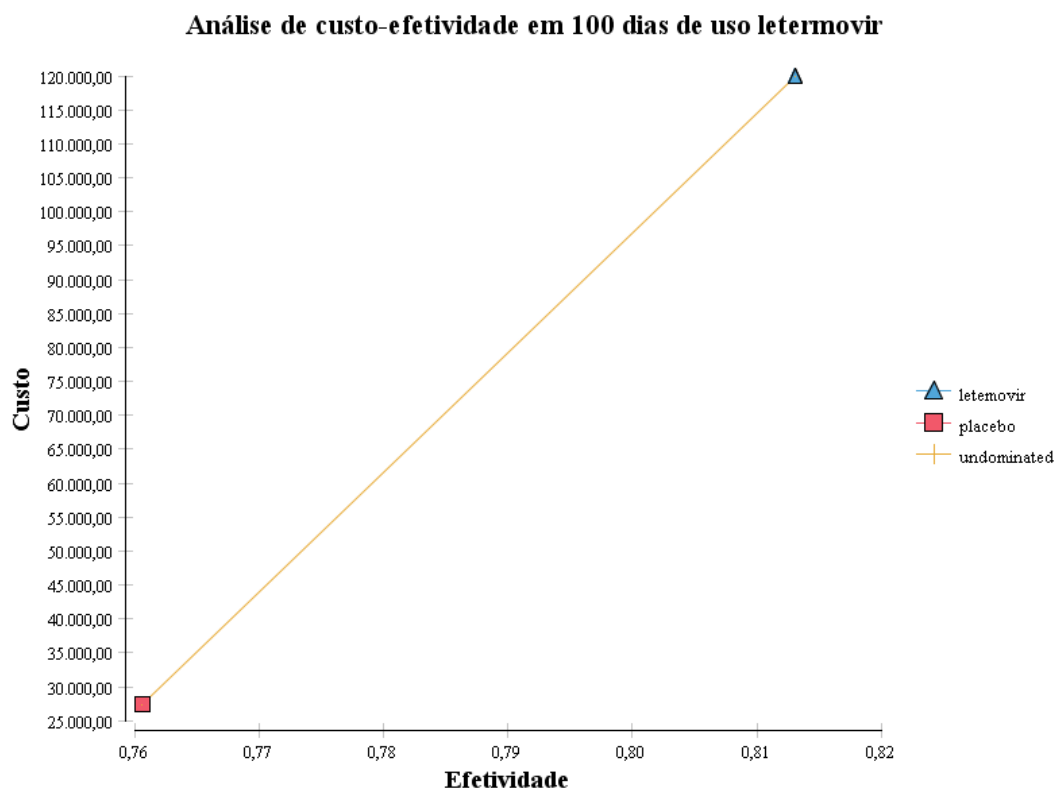
**Tabela 2.** Resultados da avaliação econômica conduzida para 100 dias de uso do letermovir.

Tecnologia	Custo do tratamento	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Letermovir	R\$119.820,98	92.404,92	0,0525	1.759.558,54
Placebo (sem intervenção)	R\$27.416,06	0		

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Ao avaliar o mesmo caso para 100 dias de uso, mantém-se o aumento do custo do medicamento, entretanto, sem alterações na efetividade (Figura 14).

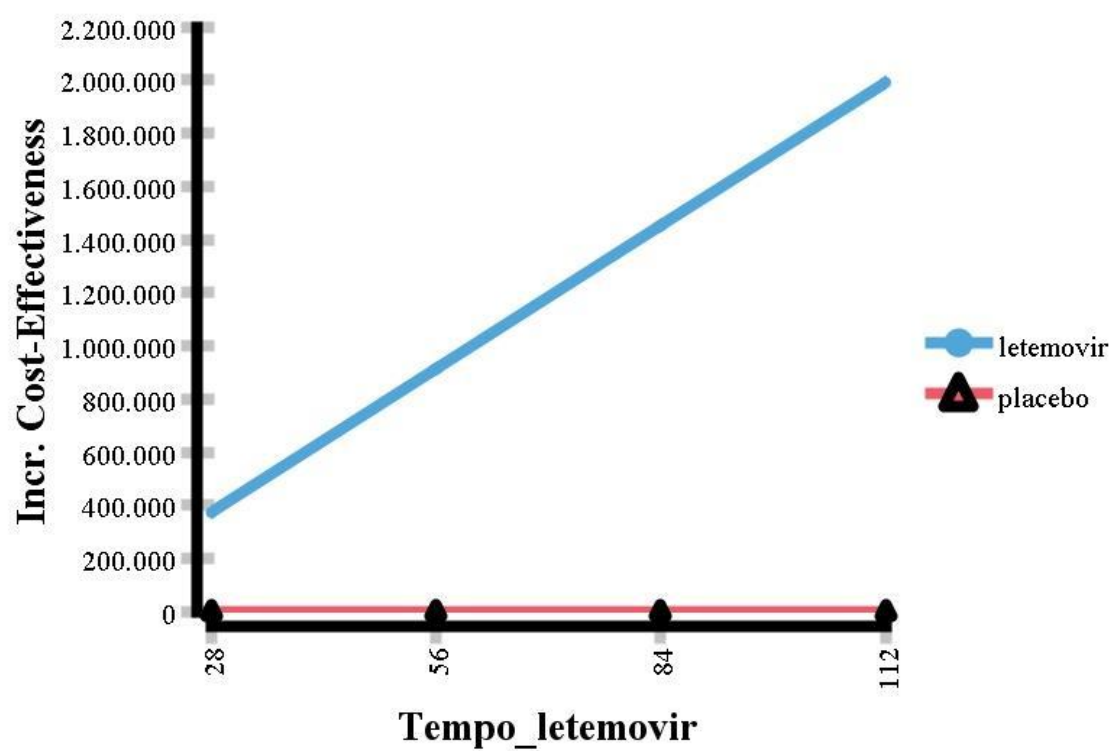
**Figura 14.** Gráfico de custo-efetividade para 100 dias de uso de letermovir.



Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada, onde o parâmetro avaliado foi o tempo de utilização do letermovir. A análise de sensibilidade foi realizada para um modelo a partir de 28 dias de tratamento (referente a uma caixa do medicamento, que contém 28 comprimidos) até 112 dias (4 caixas). Observa-se que o uso de letermovir por 28 dias (1 caixa) representa custo incremental de R\$ 19.645,32, com RCEI de R\$ 374.082,79. Em 112 dias de tratamento (4 caixas), o custo incremental é de R\$ 104.531,52 e a RCEI chega a R\$ 1.990.471,16 (Tabela 3).

Figura 15. Análise de sensibilidade.

## Sensitivity Analysis





**Tabela 3.** Análise de sensibilidade.

Variável – Tempo de uso de letermovir	Estratégia	Custo	Efetividade	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
<b>28</b>	placebo	27416,06	0,76058	0	0	0
	letermovir	47061,38	0,8131	19645,32	0,05252	374.082,79
<b>56</b>	placebo	27416,06	0,76058	0	0	0
	letermovir	75356,78	0,8131	47940,72	0,05252	912.878,91
<b>84</b>	placebo	27416,06	0,76058	0	0	0
	letermovir	103652,2	0,8131	76236,12	0,05252	1.451.675,04
<b>112</b>	placebo	27416,06	0,76058	0	0	0
	letermovir	131947,6	0,8131	104531,52	0,05252	1.990.471,16

RCEI: Razão de custo efetividade incremental.

### 7.3. Impacto orçamentário

O demandante apresentou a análise de impacto orçamentário incremental na perspectiva do Sistema Único de Saúde e com horizonte temporal de cinco anos. Foram projetados dois cenários, o primeiro, atual, sem a incorporação de letermovir (cenário referência) e o segundo com a incorporação do medicamento para a profilaxia de ICS-CMV (cenário alternativo) em pacientes adultos provenientes do transplante alogênico de células hematopoiéticas (TCTH). A população elegível foi definida com todos os indivíduos >18 anos soropositivos (R+) para CMV que realizaram TCTH alogênico. O desfecho principal foi definido pela probabilidade de desenvolver ICS-CMV.

O demandante calculou a população elegível utilizando os dados disponibilizados pela Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), mais especificamente do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) de 2018 a 2021. A partir desses números, estimou-se o número esperado de TCTH em adultos nos anos de 2023 a 2027. Para tal, lançou-se mão da linha de tendência linear,  $Y=103,4X-205848$ , sendo Y a população estimada para o ano X. Sobre essa população, aplicou-se a probabilidade combinada de frequência de TCTH alogênico e R+ para CMV. A primeira foi calculada diretamente a partir do RBT e a segunda foi a partir de dados da literatura médica. A probabilidade combinada média corresponde a 30,4%. Essa probabilidade foi aplicada à população de TCTH em adultos projetada para 2023-2027. O demandante estimou um crescimento de 3% ao ano (Figura 16).

**Figura 16.** População elegível.

População	2023	2024	2025	2026	2027
População elegível	1.012	1.044	1.075	1.107	1.138

Fonte: Dossiê do demandante.

Uma vez que não ficou claro como o demandante estimou as probabilidades de ocorrência de eventos, os valores foram recalculados, tomando-se por base os desfechos do ensaio clínico de fase 3<sup>28</sup>, no qual foram considerados doença por CMV, infecções oportunistas, neutropenia, doença renal aguda e doença do enxerto contra hospedeiro. Todavia, os custos relacionados à ocorrência de cada evento foram fundamentados nos dados apresentados pelo próprio demandante (Tabela 6 e Tabela 5). Na análise de impacto orçamentário, o demandante apresentou análises sem impostos, mas, como recomendado nas diretrizes de avaliação econômica<sup>45</sup>, os custos do tratamento com letermovir por dia devem estar de acordo com os valores vigentes, os quais incluem impostos. A presente análise foi feita considerando o preço do produto proposto pelo demandante com e sem impostos, dessa forma, o custo do tratamento com letermovir foi estimado em R\$ 1.010,55 por dia, com impostos, e R\$ 817,08 por dia, sem impostos. Esses valores correspondem à média aritmética das apresentações de letermovir com 240 mg e 480 mg por comprimido, respectivamente (Figura 8). Para os pacientes que apresentam DNAviremia para CMV, foi considerada a terapia preemptiva com ganciclovir com um custo de R\$ 444,99 por dia.

**Tabela 4.** Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário referente às probabilidades de ocorrência de eventos e custos relacionados ao tratamento com letermovir (com impostos) e sem letermovir.

Parâmetros	Probabilidades grupo Letermovir (cenário Alternativo)	Probabilidades grupo sem profilaxia (cenário referência)	Custo com letermovir (cenário alternativo)	Custo sem letermovir (cenário referência)
Letermovir (preço com impostos)	1	0	65.685,75	0,00
Terapia preemptiva	0,175	0,418	2.764,50	6.603,21
Monitoramento da doença por CMV	1	1	2.274,48	2.274,48
Doença por CMV	0,015	0,018	281,78	338,14
Infecções oportunistas	0,64	0,724	7.261,94	8.215,07
Neutropenia	0,038	0,036	42,89	40,64
Doença renal aguda	0,097	0,13	235,47	315,58
Doença do enxerto contra hospedeiro	0,391	0,385	6.676,52	6.574,07
<b>Total</b>			<b>85.223,34</b>	<b>24.361,18</b>

**Tabela 5.** Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário referente às probabilidades de ocorrência de eventos e custos relacionados ao tratamento com letermovir (sem impostos) e sem letermovir.

Parâmetros	Probabilidades grupo Letermovir (cenário Alternativo)	Probabilidades grupo sem profilaxia (cenário referência)	Custo com letermovir (cenário alternativo)	Custo sem letermovir (cenário referência)
Letermovir (preço sem impostos)	1	0	53.110,20	0,00
Terapia preemptiva	0,175	0,418	2.764,50	6.603,21
Monitoramento da doença por CMV	1	1	2.274,48	2.274,48
Doença por CMV	0,015	0,018	281,78	338,14
Infecções oportunistas	0,64	0,724	7.261,94	8.215,07
Neutropenia	0,038	0,036	42,89	40,64
Doença renal aguda	0,097	0,13	235,47	315,58
Doença do enxerto contra hospedeiro	0,391	0,385	6.676,52	6.574,07
<b>Total</b>			<b>72.647,79</b>	<b>24.361,18</b>

A análise de impacto orçamentário foi realizada prevendo dois cenários de difusão da tecnologia (*market-share*) um gradativo e outro acelerado. O primeiro simula a incorporação gradativa no mercado, com acréscimo de 10% ao ano. No segundo cenário, o demandante estima uma difusão mais acelerada do uso de letermovir, partindo de uma taxa 40% ao ano. As Tabela 6 e Tabela 7 apresentam os resultados da análise considerando a incidência de impostos sobre o letermovir e as Tabela 8 e Tabela 9 apresentam os resultados com isenção de impostos.

**Tabela 6.** Cenário de difusão gradativa (inicia com taxa de 10% no 1º ano) – estimativa de impacto orçamentário incremental da incorporação do medicamento letermovir (com impostos).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com uso de Letermovir	Taxa de difusão do uso de Letermovir	Impacto orçamentário do tratamento convencional	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2023	1.012	R\$ 30.812.764	10%	R\$ 24.653.513	R\$ 6.159.250
2024	1.044	R\$ 38.141.090	20%	R\$ 25.433.071	R\$ 12.708.018
2025	1.075	R\$ 45.816.314	30%	R\$ 26.188.268	R\$ 19.628.046
2026	1.107	R\$ 53.917.590	40%	R\$ 26.967.826	R\$ 26.949.764
2027	1.138	R\$ 62.353.591	50%	R\$ 27.723.022	R\$ 34.630.568
<b>Total em 5 anos</b>	<b>5.376</b>	<b>R\$ 231.041.352</b>		<b>R\$ 130.965.702</b>	<b>R\$ 100.075.649</b>

**Tabela 7.** Cenário de difusão gradativa (inicia com taxa de 10% no 1º ano) – estimativa de impacto orçamentário incremental da incorporação do medicamento letermovir (sem impostos).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com uso de Letermovir	Taxa de difusão do uso de Letermovir	Impacto orçamentário do tratamento convencional	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2023	1.012	R\$ 29.540.118,87	10%	R\$ 24.653.513,96	R\$ 4.886.604,91
2024	1.044	R\$ 35.515.315,84	20%	R\$ 25.433.071,71	R\$ 10.082.244,13
2025	1.075	R\$ 41.760.699,95	30%	R\$ 26.188.268,29	R\$ 15.572.431,67
2026	1.107	R\$ 48.349.136,87	40%	R\$ 26.967.826,04	R\$ 21.381.310,83
2027	1.138	R\$ 55.198.103,60	50%	R\$ 27.723.022,61	R\$ 27.475.080,99
<b>Total em 5 anos</b>	<b>5.376</b>	<b>R\$ 210.363.375,14</b>		<b>R\$ 130.965.702,60</b>	<b>R\$ 79.397.672,54</b>

No cenário de difusão gradativa da tecnologia foi estimado um impacto orçamentário incremental em cinco anos de R\$ 100.075.649, com impostos, e R\$ 79.397.672, sem impostos (Tabela 6 e Tabela 7). Já para o cenário difusão acelerada, iniciando com uma taxa de 40% no 1º ano, foi estimado um impacto orçamentário incremental em cinco anos de R\$ 271.969.304, com impostos, e R\$ 224.050.800, sem impostos (Tabela 8 e Tabela 9).

**Tabela 8.** Cenário de difusão acelerada (inicia com taxa de 40% no 1º ano) - estimativa de impacto orçamentário incremental da incorporação do medicamento letermovir (com impostos).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com uso de Letermovir	Taxa de difusão do uso de Letermovir	Impacto orçamentário do tratamento convencional	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2023	1.012	R\$ 49.290.516	40%	R\$ 22.188.162	R\$ 27.102.353
2024	1.044	R\$ 60.380.123	55%	R\$ 20.346.457	R\$ 40.033.666
2025	1.075	R\$ 71.987.043	70%	R\$ 18.331.787	R\$ 53.655.255
2026	1.107	R\$ 84.236.075	85%	R\$ 16.180.695	R\$ 68.055.379
2027	1.138	R\$ 96.984.160	100%	R\$ 13.861.511	R\$ 83.122.649
<b>Total em 5 anos</b>	<b>5.376</b>	<b>R\$ 362.877.919</b>		<b>R\$ 90.908.614</b>	<b>R\$ 271.969.304</b>

**Tabela 9.** Cenário de difusão acelerada (inicia com taxa de 40% no 1º ano) - estimativa de impacto orçamentário incremental da incorporação do medicamento letermovir (sem impostos).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com uso de Letermovir	Taxa de difusão do uso de Letermovir	Impacto orçamentário do tratamento convencional	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
<b>2023</b>	1.012	R\$ 44.199.933,61	40%	R\$ 22.188.162,56	R\$ 22.011.771,05
<b>2024</b>	1.044	R\$ 53.159.243,07	55%	R\$ 20.346.457,37	R\$ 32.812.785,70
<b>2025</b>	1.075	R\$ 62.523.942,18	70%	R\$ 18.331.787,80	R\$ 44.192.154,38
<b>2026</b>	1.107	R\$ 72.403.111,55	85%	R\$ 16.180.695,62	R\$ 56.222.415,93
<b>2027</b>	1.138	R\$ 82.673.184,59	100%	R\$ 13.861.511,31	R\$ 68.811.673,29
<b>Total em 5 anos</b>	<b>5.376</b>	<b>R\$ 314.959.415,01</b>		<b>R\$ 90.908.614,66</b>	<b>R\$ 224.050.800,35</b>

Ao final, os valores recalculados, tomando-se por base os desfechos do ensaio clínico de fase 3 Marty *et al.* (2017)<sup>28</sup> e dados apresentados pelo demandante, geraram uma estimativa de impacto orçamentário incremental de R\$ 79.397.672, enquanto o demandante estimou um valor maior para o mesmo cenário de difusão gradativa R\$ 100.950.787. Já para o cenário de difusão mais acelerada, o valor de impacto estimado foi de R\$224.050.800, enquanto o valor estimado pelo demandante foi de R\$ 233.978.508, considerando que haverá isenção de impostos.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

### *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Em julho de 2019, o NICE emitiu um parecer favorável para a incorporação do letermovir para prevenir a reativação e doença por CMV em adultos R+ receptores de TCTH alogênico. O comitê relata que, embora o benefício de qualidade de vida relacionado à saúde não tenha sido evidenciado pelo documento exposto pelo demandante, o benefício com letermovir foi plausível. O instituto relata que a duração do tratamento para letermovir era incerta e concorda que consideraria o tempo médio de uso do medicamento de 72 a 83 dias<sup>49</sup>.

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) concordou em incorporar o medicamento diante dos benefícios apresentados, julgando o medicamento como droga-órfã sem possibilidade de comparação com outros tratamentos existentes. Desta forma, a agência aceitou a incorporação do medicamento mesmo com as incertezas sobre o custo-benefício<sup>50</sup>.

A *Hauté Autorité de Santé* (HAS), na França, decretou parecer favorável para o medicamento, incluindo-o na lista de medicamentos reembolsáveis. A população alvo do letermovir corresponde a pacientes adultos submetidos ao TCTH, CMV positivos antes do transplante. Com base nisso e considerando as características epidemiológicas do país, foi considerado que aproximadamente 60% dos pacientes TCTH seriam elegíveis para o tratamento. Apesar disso, a comissão considera que as embalagens que permitem um período de tratamento mais curto seriam mais adequadas para a forma de comprimido<sup>51</sup>.



O PBS (Austrália) reconheceu a utilidade clínica do letermovir para esta indicação, mas considerou que os benefícios de mortalidade e reinternação atribuídos ao letermovir não foram apoiados pelas evidências fornecidas, não recomendando a incorporação do medicamento<sup>52</sup>.

## 9. 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 localizar potenciais medicamentos para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores soropositivos (R+) ao CMV de transplantes de células tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico. A busca foi realizada no dia 12 de julho de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Cytomegalovirus Infections** | Phase 3, 4; e
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (**Cytomegalovirus infection**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na European Medicines Agency (EMA) ou na U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia para compor o esquema terapêutico e de profilaxia de infecção e doença causadas pelo CMV em adultos receptores R+ ao CMV de TCTH alogênico. (Quadro 12).

**Quadro 12.** Medicamentos potenciais para o tratamento e profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores de transplantes de células tronco hematopoiéticas alogênico e soropositivos (R+) ao CMV.

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise
Posoleucel (ALVR105)	Não definido ainda	Intravenosa	Fase 3	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro

**Fontes:** [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://www.fda.gov). **Atualizado em: 14/07/2022.**

**Legenda:** ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; UL97 – Proteína quinase serina treonina UL97.

O posoleucel é uma terapia pronta para ser administrada que compreende parcialmente antígeno leucocitário humano (HLA) - linfócitos T alogênicos específicos compatíveis, para o potencial tratamento intravenoso de infecções causadas pelo adenovírus, vírus BK (incluindo cistite hemorrágica associada a BK), citomegalovírus, vírus Epstein Barr, poliomavírus (vírus JC) e vírus humano herpes 6, após TCTH alogênico e transplante de órgão sólido, incluindo transplante

de rim<sup>53</sup>. Foram detectados cinco estudos que estão avaliando a eficácia e a segurança dessa terapia, com previsão de conclusão para 2023<sup>54</sup>.

## 10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para Perspectiva do Paciente sobre esse tema entre os dias 12/05/2022 e 22/05/2022, com registro de duas pessoas inscritas, as quais não tiveram experiência com a tecnologia avaliada. Durante a apreciação inicial do tema na 111ª Reunião da Conitec, realizada no dia 03/08/2022, o representante relatou que, em 2018, foi diagnosticado com leucemia aguda e, nesse momento, já houve a indicação de transplante de medula óssea. Ele informou ter utilizado diferentes medicamentos e iniciado o tratamento no mesmo ano, com melhora dos sintomas da doença. Em 2019, encontrou um doador e realizou o transplante de medula óssea, que foi bem-sucedido. Entretanto, o participante declarou que decorridos aproximadamente 30 a 40 dias pós-transplante, foi detectada a primeira ativação de citomegalovírus (CMV), motivo pelo qual voltou a ser internado para a terapia com ganciclovir. Na sua visão, embora apresente boa resposta, o tratamento com ganciclovir tem a desvantagem do internamento ou do deslocamento da pessoa até a unidade de saúde, duas vezes ao dia, para administração do medicamento, o que implica exposição do paciente pós-transplantado a riscos à saúde. Ele destacou ainda que a ativação do CMV é comum entre transplantados e, na sua experiência, a ativação e a negatificação do vírus ocorreram cerca de cinco a seis vezes após o transplante, sendo o tratamento realizado com ganciclovir e valganciclovir. Ademais, o paciente salientou ter tido acesso ao valganciclovir por meio de doações e estratégias de financiamento coletivo, destacando como principais vantagens dessa tecnologia a forma de administração oral e a possibilidade de realizar o tratamento em casa. Na sua percepção, além dos riscos relacionados ao desenvolvimento da doença ou infecção por CMV, a ativação do vírus desencadeia ansiedade e medo de contrair a doença e comprometer o transplante. Desse modo, segundo ele, a disponibilidade de um medicamento para profilaxia da infecção ou doença por CMV significa a expectativa de melhora de qualidade de vida de pacientes transplantados.

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CMV é um importante agente de morbidade em pacientes pós TCTH alogênico e estima-se que a incidência de infecção significativa por CMV no período pós transplante de células hematopoiéticas seja de 30%-70% nos casos transplantados. O uso do medicamento letermovir em pacientes pós TCTH alogênico demonstra resultados benéficos na prevenção de infecção clinicamente significativa, conforme apresentado nos estudos observacionais e ensaio clínico apresentados neste Relatório. Apesar disso, o medicamento não demonstra diferenças estatisticamente significantes nos eventos de doença do enxerto contra hospedeiro e mortalidade.

Quanto à segurança, mesmo com análise conjunta dos dados de todos os estudos, observou-se que ainda são escassas as informações a respeito dos eventos adversos relacionados a droga. Os eventos como doença renal aguda e

neutropenia foram identificados em ambos os grupos de pacientes, grupo profilaxia e grupo sem profilaxia, não podendo dessa forma ser condicionado exclusivamente a terapia preemptiva.

Com exceção do PBS, da Austrália, as demais agências de avaliação de tecnologias consultadas recomendaram a incorporação de letermovir, embora apontem para a necessidade de melhores evidências em termos de sobrevida.

A avaliação econômica realizada por meio de um estudo de custo-efetividade demonstrou que o medicamento provê 0,0525 anos de efetividade incremental, aproximadamente 18 dias, com uma RCEI de R\$ 1.086.063,38 para 65 dias de tratamento. Quando avaliada a extensão do tratamento por 100 dias, conforme orientações da bula do medicamento, a RCEI chega a R\$ 1.759.558,54.

A análise de impacto orçamentário foi realizada prevendo dois cenários de difusão da tecnologia (gradativo e acelerado). Para o cenário de difusão gradativo, foi estimado um impacto orçamentário incremental em cinco anos de R\$ 100.075.649. Já no cenário de difusão acelerada, estimou-se um impacto orçamentário incremental em cinco anos de R\$ 271.969.304.

## **12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Os membros do Plenário da Conitec presentes na 111ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de agosto de 2022, deliberaram, por unanimidade, que o tema fosse encaminhado para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável a incorporação do letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores positivos para CMV (R+) de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico. Considerou-se a ausência de redução na mortalidade por todas as causas com o uso do letermovir; os custos significativos por anos de vida ganhos na avaliação econômica e os valores estimados no impacto orçamentário com uma possível incorporação do letermovir.

## **13. CONSULTA PÚBLICA**

A Consulta Pública (CP) nº 60/2022 foi realizada entre os dias 13/09/2022 e 03/10/2022. Ao todo, foram recebidas 80 contribuições, sendo 59 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 21 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição acerca do Relatório em consulta, que está estruturado em cinco blocos de perguntas, a saber: (i) recomendação preliminar da Conitec; (ii) evidências clínicas; (iii) avaliação econômica; (iv) impacto orçamentário e (v) contribuição além dos aspectos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição acerca do Relatório em consulta, que está estruturado em três blocos de perguntas, a saber: (i) recomendação preliminar da Conitec; (ii) experiência prévia com a tecnologia e (iii) experiência prévia com outra tecnologia para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura completa; b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão. Desta forma, na sequência, será apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas.

## 13.1 Contribuições técnico-científicas

### Perfil dos participantes

Os participantes da consulta pública eram, em sua maioria, mulheres, brancas, profissionais de saúde, na faixa etária de 26 a 72 anos, residentes nas regiões Sul e Sudeste. Outras características dos participantes estão relacionadas nas Tabela 10 e Tabela 11, a seguir.

**Tabela 10.** Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 60/2022, de acordo com a origem.

Tipo de contribuição	Número de contribuições (%)
Pessoa física	
Paciente	2 (3,39)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	10 (16,95)
Profissional de saúde	37 (62,71)
Interessado no tema	4 (6,78)
Pessoa jurídica	
Empresa	1 (1,69)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (1,69)
Organização da sociedade civil	4 (6,78)
<b>Total</b>	<b>59 (100)</b>

Fonte: CP Nº 60/2022 Conitec.

**Tabela 11.** Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 60/2022, no formulário técnico-científico.

Características	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	37 (62,71)
Masculino	22 (37,29)

Cor ou etnia	
Amarelo	2 (3,39)
Branco	44 (74,58)
Pardo	11 (18,64)
Preto	2 (3,39)
Faixa etária	
< 18 anos	1 (1,75)
25 a 39 anos	30 (52,63)
40 a 59 anos	20 (35,09)
60 anos ou mais	5 (8,77)
Não informado	4 (7,01)
Regiões Brasileiras	
Norte	1 (1,75)
Nordeste	9 (15,79)
Sul	10 (17,54)
Sudeste	35 (61,40)
Centro-oeste	2 (3,51)

Fonte: CP Nº 60/2022 Conitec.

## Análise das contribuições

Das 59 contribuições oriundas do formulário técnico-científico, 58 (98,3%) expressam “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”, e uma (1,7%) apresentou “Não acho que deve ser incorporado”. Foram apresentados 21 comentários sobre evidências clínicas, 17 sobre avaliação econômica e oito sobre o impacto orçamentário. Seis contribuições foram realizadas por pessoas jurídicas. Cinco participantes afirmaram ter enviado anexos para complementar as contribuições.

## Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec.

### Discordaram da recomendação preliminar

Entre as contribuições que discordam da recomendação preliminar, cinco apresentaram comentários sobre a redução de infecção clinicamente significativa. A maior parte ressaltou a importância do uso de letermovir na redução da ICS-CMV. Em geral, as contribuições citam o estudo pivotal do letermovir, incluído neste Relatório. Em resumo, abordavam os seguintes apontamentos:

*“O letermovir diminui com significância estatística a reativação do CMV. Desta forma, o paciente estará livre dos efeitos deletérios da infecção viral e dos efeitos colaterais*



*danosos do ganciclovir (medicamento atualmente disponível para tratamento da infecção viral)."*

*"Publicação de Marty FM et al., NEJM, 2017: Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. Ensaio clínico, com 565 pacientes - a profilaxia com letermovir resultou em um risco significativamente menor de infecção por CMV clinicamente significativa e toxicidade baixa"*

*"Os resultados do ensaio clínico, fase III, publicado por Marty e colaboradores (2017), mostraram redução acentuada e estatisticamente significativa da incidência de infecção por CMV clinicamente relevante. Houve redução de mortalidade em estudo de Ljungman et al., (2020) com hazard ratio = 0,45."*

Foram recebidas seis contribuições sobre eficácia e efetividade do letermovir na redução da mortalidade. Todas as referências citadas para corroborar as contribuições, com exceção de um trabalho publicado em anais de evento, estão incluídas neste Relatório. Em resumo, as contribuições abordavam:

*"Estudos de vida real mostram redução em importantes desfechos - especialmente estudo apresentado em congresso de transplante em 2022 mostrou menos doença do enxerto contra o hospedeiro e menor mortalidade com letermovir."*

*"Evidência inclusive em mortalidade e sobrevida global."*

*"A infecção por CMV após o TCTH alogênico é um evento frequente (60 a 80% dos soropositivos), com alta morbidade e com poucas opções terapêuticas. Os dados de eficácia do ensaio clínico já foram corroborados por diversos estudo de vida real em países com acesso a droga."*

Foram recebidas três contribuições sobre eficácia e efetividade do letermovir na redução da reativação do CMV. As contribuições citam o ECR fase III e estudos observacionais, incluídos neste Relatório. Em resumo, as contribuições abordavam:

*"Endossamos o parecer da ABHH. O medicamento, usado na profilaxia de reativação do citomegalovírus em receptores de transplante alogênico de células hematopoéticas com base nos robustos resultados de estudo randomizado comparado com placebo, onde se observou redução dramática na taxa de reativação. "*

*“O letermovir diminui com significância estatística a reativação do CMV. Desta forma, o paciente estará livre dos efeitos deletérios da infecção viral e dos efeitos colaterais danosos do ganciclovir (medicamento atualmente disponível para tratamento da infecção viral).”*

*“O medicamento é aplicado com base nos robustos resultados de estudo randomizado comparado com placebo, com redução dramática na taxa de reativação do citomegalovírus e vantagem na sobrevida. Tais achados são corroborados por vários estudos de vida real mostrando o grande benefício do letermovir.”*

Quanto à avaliação econômica e análise de impacto orçamentário, foram recebidas 25 contribuições. Uma delas sugeriu a inclusão de um estudo econômico (Vargas et al., 2021), que foi avaliado e descrito. Em 28,8% das contribuições, havia alguma argumentação. Os principais argumentos apresentados podem ser resumidos em:

*“deve ser considerado que os pacientes em uso de terapia preemptiva podem apresentar gastos relacionados a toxicidade destes fármacos e as consequências da perda do transplante.”*

*“O emprego de drogas mais eficazes reduz o número de tratamentos necessários para a supressão da doença, o número de procedimentos e internações dos pacientes e, consequentemente o impacto econômico no sistema, além da manutenção do paciente como mão de obra ativa e produtiva para a sociedade.”*

*“Medicamentos profiláticos evitam gastos diretos e indiretos com futuras internações.”*

*“Com a incorporação, haverá redução de custos de internação e com tratamentos para infecções outras, bem como redução de custo com tratamento de DECH.”*

O estudo de Vargas et al. (2021) estimou os custos do tratamento do TCTH no Brasil, de forma prospectiva, realizado entre 2016 e 2019. O estudo acompanhou pacientes nas fases pré-TCTH e pós-TCTH. Na fase pré-TCTH, o custo médio foi de \$742, sendo os maiores custos referentes aos exames médicos e procedimentos odontológicos. Na fase pós-TCTH, o custo médio foi de \$14.469, mas a amostra analisada era heterogênea. Nesta fase, foram acompanhados sete pacientes, sendo que quatro pacientes apresentaram complicações leves a moderadas (como reinternação por infecção ou DECH) e com o custo calculado entre \$8.550 e \$14.321. O custo do TCTH, independentemente do tipo, é alto e heterogêneo, podendo variar de acordo com fatores de risco e necessidades de procedimentos médicos de alta complexidade para cada indivíduo.

## As contribuições da empresa demandante

A empresa demandante anexou um documento estruturado e referenciado, apresentando as suas contribuições quanto às evidências clínicas, avaliação econômica e análise de impacto orçamentário descritos neste Relatório. Todo o conteúdo foi analisado e apresentado a seguir, de forma resumida e categorizada.

### a) Evidências clínicas

Nesta contribuição, a empresa farmacêutica enfatizou os resultados de vários estudos que apontaram a eficácia e a efetividade do letermovir em reduzir a ocorrência de ICS-CMV e a toxicidade relacionada à terapia preemptiva. Ressaltaram também que a profilaxia com letermovir tem-se mostrado eficaz na redução de DECH e mortalidade. Contudo, o ECR de Marty et al., (2017) e a análise *post hoc* de Ljungman et al., (2020) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas na redução de DECH e mortalidade em 48 semanas, respectivamente.

Com relação à ocorrência de DECH, no ECR de Marty et al. (2017) foram observados 146 casos (39,1%) no grupo letermovir e 74 casos (38,5%) no grupo placebo, com um RR = 0,6 (IC de 95%: -8,0 a - 8,9) e um valor de  $p = 0,96$ . No estudo de coorte, conduzido por Lin et al., (2021), foi observado que o risco de desenvolver a forma aguda da DECH nos graus II-IV foi similar entre pacientes em profilaxia com letermovir e aqueles que não realizavam a profilaxia (56% vs. 66%,  $p = 0,387$ ). Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de coorte de Gabanti et al., (2022), onde a DECH aguda e crônica ocorreram com frequência similar em pacientes submetidos (13%) e não submetidos (42%) à profilaxia com letermovir. Contudo, apenas na forma crônica foi observada diferença estatisticamente significativa HR = 0,5 (IC de 95%: 0,2 a 1,1),  $p = 0,024$ . No estudo de Wolfe et al., (2021), a DECH aguda  $\geq$  grau II se desenvolveu em 69 pacientes (57,9%) no grupo letermovir e em 78 pacientes (54,5%) no grupo controle. A respeito do desfecho mortalidade, Ljungman et al., (2020) demonstrou que, em 24 semanas, a mortalidade por todas as causas do grupo letermovir foi 9,8% e no grupo placebo 15,9%, HR = 0,60 (IC de 95%: 0,36 a 1,00),  $p = 0,05$ . Em 48 semanas, no grupo letermovir foi 18,8% (61), enquanto no grupo placebo foi 23,5% (40), HR = 0,76 (IC de 95%: 0,51 a 1,13),  $p = 0,17$ , sem diferença estatística entre os grupos. Desta forma, o valor apresentado na contribuição demonstra um resultado HR para mortalidade total de 0,45 (IC de 95%: 0,21 a 1,00;  $p = 0,05$ ), não demonstrando diferenças estatísticas entre os grupos.

Neste documento, a demandante elenca diversos sistemas de saúde e diretrizes de tratamento (como a European Conference on Infections in Leukemia 7 (ECIL); National Comprehensive Cancer Network (NCCN); American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT); Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO)) que recomendam o uso de letermovir como profilaxia contra a ICS-CMV em pacientes submetidos ao TCTH.

A seguir, destacam-se os trechos da contribuição da demandante que resumem o conteúdo deste documento:

*“Tanto os antivirais, ganciclovir e valganciclovir, quanto a própria infecção pelo CMV podem causar toxicidade medular, notadamente neutropenia, expondo os pacientes imunossuprimidos às infecções bacterianas e à doença fúngica invasiva, aumentando o risco de mortalidade”*

*“A mielotoxicidade no TCTH é uma complicação inaceitável, e o ganciclovir e o valganciclovir são mielotóxicos, comprometendo a estabilidade do enxerto. A reação da comunidade de transplantadores foi descartar a estratégia de profilaxia com o ganciclovir, reservando-o para uso em estratégia preemptiva.”*

*“Letermovir reduz a incidência de infecção clinicamente significativa por CMV ( $p=0,001$ ), reduz a mortalidade por todas as causas ( $p=0,03$ ), não possui mielotoxicidade, ou seja, não causa atraso no tempo para “pega da medula” e possui perfil de segurança similar ao placebo.”*

*“A DECH é uma das complicações mais temidas do TCTH alogênico, onde as células imunes do doador reconhecem as células do paciente receptor como estranhas, desencadeando uma resposta imune contra os tecidos saudáveis do receptor. A DECH está associada à qualidade de vida prejudicada no pós-transplante e é uma das principais causas de mortalidade e morbidade. Com base na literatura existente, a relação entre CMV e DECH é descrita como bidirecional, onde a DECH aumenta o risco de infecção por CMV, e vice-versa.”*

#### b) Avaliação econômica

No documento apresentado, a demandante questionou algumas das modificações propostas pelo grupo avaliador nos itens “Avaliação Econômica e Impacto Orçamentário” deste Relatório, as quais foram analisadas cuidadosamente.

O primeiro ponto diz respeito ao horizonte temporal. No dossiê submetido pela demandante, a análise de custo-utilidade é feita considerando horizonte temporal *lifetime*, com base na expectativa de vida da história natural das doenças relacionadas ao TCTH. De fato, o horizonte temporal *lifetime* é o mais adequado em avaliações econômicas. No entanto, a demandante computa os custos relacionados à profilaxia e tratamento dos indivíduos apenas no primeiro ano pós TCTH e atribui custo zero aos demais anos de seguimento. A demandante argumenta que:

*“Os custos computados refletem aqueles componentes relacionados direta ou indiretamente à profilaxia e pertinentes à perspectiva do estudo. Os eventos de saúde considerados no modelo econômico foram estimados em uma base por evento, de modo*

*a desconsiderar o fator tempo. Por fim, gastos outros que ocorrerão ao longo dos anos subsequentes estão relacionados ao manejo, controle e complicações da doença de base. Como parte-se da premissa de que ambos os grupos tenham a mesma proporção de doença de base, logo, esses componentes de custo serão iguais entre ambos.”*

O grupo avaliador discorda da afirmativa de que o fator tempo foi desconsiderado, pois os resultados são expressos, ao final, em anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados por qualidade (QALY, sigla em inglês). Além disso, como existem diferenças nas ocorrências de óbitos entre os grupos, não é possível afirmar que os custos serão iguais entre ambos, embora os componentes de custo sejam os mesmos. Por fim, ao adotar a premissa de custo zero após o primeiro ano, a demandante reduz artificialmente a RCEI e a RCUI (calculadas a partir dos AVG e QALY e do custo incremental).

Para mitigar essa redução artificial na RCEI e na RCUI, foi proposto um novo modelo, que considerou os mesmos custos apresentados pela demandante e com ajustes nas probabilidades de ocorrências de eventos importantes, relacionados ao TCTH, profilaxia com letermovir, terapia preemptiva e mortalidade, descritos neste Relatório. Os valores utilizados na composição do modelo foram extraídos do ECR pivotal e seu estudo de extensão.

A demandante também argumenta acerca dos parâmetros (*inputs*) utilizados na avaliação econômica. Com relação à mortalidade, justifica a utilização dos resultados obtidos em 24 semanas de acompanhamento (e não em 48 semanas), pelo fato de que “o tamanho reduzido da amostra, ao final de 48 semanas, amplia a incerteza paramétrica das projeções de estimativa de vida”. O grupo avaliador entende que, como o novo modelo proposto se limita a um ano de acompanhamento, tal incerteza não impacta os resultados obtidos. Além disso, o uso dos dados do estudo de extensão propicia maior robustez ao modelo, ao permitir a inclusão do impacto do risco de reativação do CMV e do uso de letermovir sobre a mortalidade. De acordo com a análise multivariada de mortalidade em 48 semanas pós TCTH, apresentada por Ljungman *et al* (2020), pacientes com alto risco de reativação do CMV pós TCTH têm maior risco de óbito (HR = 1,70; IC de 95%: 1,13 a 2,57) e pacientes que desenvolveram ICS-CMV e que utilizaram letermovir têm menor risco de óbito (HR = 0,45; IC de 95%: 0,21 a 1,00).

Com relação à estrutura do modelo, a demandante fez ajustes a partir dos apontamentos deste Relatório, e afirma que:

*“As complicações da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) e infecções oportunistas são aplicadas a todos os pacientes submetidos ao transplante alogênico. Afinal, não são condições clínicas exclusivas à doença por CMV. Concordamos que a estrutura da árvore de decisão pode remeter a essa compreensão. Todas as equações relativas à essa matéria foram revistas e testadas para refletir este cenário.”*



A demandante argumentou sobre a não utilização dos dados de utilidade pelo grupo avaliador no novo modelo proposto, dada a importância do desfecho QALY nas avaliações econômicas e na definição de limiares de custo-efetividade adotadas, inclusive, pela Conitec. De fato, a inclusão deste desfecho é de suma relevância. Deve-se, no entanto, refletir e buscar avaliar o impacto do uso de dados de estudos que partem de populações muito diferentes da brasileira. Neste caso, a demandante apresenta como referência um estudo conduzido na Holanda, com 92 pacientes com leucemia mieloide aguda que receberam TCTH. A análise da possibilidade de transposição desta população específica para aquela de que trata este Relatório (indivíduos, com doenças de base diversas, que se submeteram a TCTH, no Brasil) não foi apresentada pela demandante. Também não foi explicitado se houve uma revisão da literatura que abrangesse o desfecho qualidade de vida para esse contexto.

A demandante questionou os dados apresentados pelo grupo avaliador na reunião do Plenário da Conitec, de 0,335 AVG e 0,304 QALY para letermovir, no horizonte temporal *lifetime*. A demandante relata que o resultado correto é de 5,57 anos de vida ganhos e 4,54 QALYs, considerando o caso base. Ressalta-se, no entanto, que os valores apresentados se referem aos **AVG e QALY incrementais**. Nas análises apresentadas pela demandante, o uso de letermovir resulta em 5,57 AVG e 4,54 QALY, enquanto o uso de placebo resulta em 5,24 AVG e 4,24 QALY. Dessa forma, o uso de letermovir, no horizonte temporal *lifetime* resulta em 0,335 AVG e 0,304 QALY **incrementais**.

### Atualização da proposta de preço

Com o objetivo de definir a melhor apresentação de letermovir para o SUS, a demandante analisou o perfil de 894 pacientes que realizaram transplante halogênico no período de janeiro de 2021 a julho de 2022. A demandante observou que todos os pacientes utilizaram o imunossupressor ciclosporina após o transplante. A dose de letermovir indicada para pacientes em uso concomitante de ciclosporina é de 240 mg, o que torna desnecessária a apresentação de 480mg de letermovir. Nesse cenário, a nova proposta comercial apresentada contempla o desconto final de 17,80%, novo preço R\$ 25.751,81 para a apresentação de 240 mg de letermovir, caixa com 28 comprimidos (**Quadro 13**).

**Quadro 13.** Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário (caixa)* proposto pelo demandante no dossiê de submissão	Preço unitário (caixa) proposto pelo demandante na consulta pública
Letermovir 240mg x 28 comprimidos	R\$ 27.123,40	R\$ 25.751,81
Letermovir 480mg x 28 comprimidos	R\$ 29.467,40	-----

\* O preço apresentado considera a incidência de ICMS 18%, PIS e COFINS.

Considerando a nova proposta de preço, o custo da profilaxia com letermovir, que prevê o uso de 1 comprimido de 240mg de letermovir por 100 dias, seria reduzido de R\$96.869,00 para R\$91.971,00.

Com base no novo preço e alteração dos *inputs* do modelo, a demandante apresentou os resultados da nova avaliação econômica, que mantém a magnitude do ICER, como mostrado na **Figura 17**.

**Figura 17.** Resultados das avaliações econômicas apresentadas pela demandante.

<b>Caso base apresentado à Conitec</b>	<b>Resultados considerando sugestões de alteração do grupo avaliador e novo valor com desconto</b>
ICER (AVG) = R\$ 166.653	ICER (AVG) = R\$ 183.912
ICER (QALY) = R\$ 183.687	ICER (QALY) = R\$ 176.945

Fonte: documento apresentado pela demandante na consulta pública.

### **Análise de custo-efetividade e impacto orçamentário - atualização**

A nova proposta comercial, apresentada pela demandante, levou à necessidade de atualização do modelo de custo-efetividade e da análise de impacto orçamentário, considerando o custo diário de tratamento de **R\$ 919,71**.

A análise resultou em custo de R\$78.547,12 para a profilaxia com letermovir e R\$27.416,06 sem realização de profilaxia, em um ano pós TCTH (Tabela 12). O uso de letermovir implicou em custo incremental de R\$51.131,06 com efetividade incremental de 0,0525 anos, aproximadamente 18 dias de vida ganhos, com **RCEI de R\$ 973.629,01** por ano de vida ganho. A análise inicial, apresentada neste relatório (Tabela 1), resultou em ICER de R\$ 1.086.063,38.

**Tabela 12.** Análise de custo-efetividade de letermovir para profilaxia de infecção por CMV pós TCTH R+, considerando a nova proposta comercial.

<b>Tecnologia</b>	<b>Custo</b>	<b>Custo incremental</b>	<b>Efetividade AVG</b>	<b>Efetividade incremental</b>	<b>RCEI</b>
Profilaxia com Letermovir	R\$78.547,12	R\$51.131,06	0,8131	0,0525	R\$ 973.629,01
Sem profilaxia	R\$27.416,06		0,7606		

AVG: anos de vida ganhos; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Na análise de impacto orçamentário, considerando a nova proposta comercial, com desconto de 17,80% no preço do produto, o custo diário do tratamento com letermovir foi estimado em R\$ 919,71, e o tempo médio de 65 dias de tratamento, como no dossiê da demandante (Tabela 3 deste relatório).

Foram mantidos os cenários de difusão do medicamento (gradativo e acelerado). No cenário de difusão gradativa da tecnologia foi estimado um impacto orçamentário incremental em cinco anos de R\$ 90.365.646,83 (Tabela 13). Já para o cenário difusão acelerada, iniciando com uma taxa de 40% de uso de letermovir no 1º ano, foi estimado um impacto orçamentário incremental em cinco anos de R\$ 249.467.644,99 (**Tabela 14**).

**Tabela 13.** Cenário de difusão gradativa (inicia com taxa de 10% no 1º ano) – estimativa de impacto orçamentário incremental da incorporação do medicamento letermovir (com 17,80% de desconto).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com uso de Letermovir	Taxa de difusão do uso de Letermovir	Impacto orçamentário do tratamento convencional	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2023	1.012	R\$ 30.215.153,23	10%	R\$ 24.653.513,96	R\$ 5.561.639,27
2024	1.044	R\$ 36.908.074,48	20%	R\$ 25.433.071,71	R\$ 11.475.002,77
2025	1.075	R\$ 43.911.871,70	30%	R\$ 26.188.268,29	R\$ 17.723.603,42
2026	1.107	R\$ 51.302.745,71	40%	R\$ 26.967.826,04	R\$ 24.334.919,67
2027	1.138	R\$ 58.993.504,30	50%	R\$ 27.723.022,61	R\$ 31.270.481,69
<b>Total em 5 anos</b>	<b>5.376</b>	<b>R\$ 221.331.349,43</b>		<b>R\$ 130.965.702,60</b>	<b>R\$ 90.365.646,83</b>

**Tabela 14.** Cenário de difusão acelerada (inicia com taxa de 40% no 1º ano) - estimativa de impacto orçamentário incremental da incorporação do medicamento letermovir (com 17,80% de desconto).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com uso de Letermovir	Taxa de difusão do uso de Letermovir	Impacto orçamentário do tratamento convencional	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2023	1.012	R\$ 46.900.071,05	40%	R\$ 22.188.162,56	R\$ 24.711.908,49
2024	1.044	R\$ 56.989.329,33	55%	R\$ 20.346.457,37	R\$ 36.642.871,96
2025	1.075	R\$ 67.543.342,93	70%	R\$ 18.331.787,80	R\$ 49.211.555,13
2026	1.107	R\$ 78.679.530,34	85%	R\$ 16.180.695,62	R\$ 62.498.834,72
2027	1.138	R\$ 90.263.985,99	100%	R\$ 13.861.511,31	R\$ 76.402.474,69
<b>Total em 5 anos</b>	<b>5.376</b>	<b>R\$ 340.376.259,65</b>		<b>R\$ 90.908.614,66</b>	<b>R\$ 249.467.644,99</b>

A nova proposta comercial, que restringe o uso à apresentação de 240 mg de letermovir, com tempo médio de uso por 65 dias, resulta em diferença de R\$ 9.710.002,17 no cenário de difusão gradativa e R\$ 22.501.656,01 (**Quadro 14**).

**Quadro 14.** Impacto orçamentário em cinco anos, considerando as diferentes propostas de preço e taxas de difusão.

Apresentação	Impacto orçamentário incremental - difusão gradativa, preço do dossiê de submissão	Impacto orçamentário incremental - difusão gradativa, preço da consulta pública	Impacto orçamentário incremental - difusão acelerada, preço do dossiê de submissão	Impacto orçamentário incremental - difusão acelerada, preço da consulta pública
Letermovir 65 dias de uso	R\$ 100.075.649,00	R\$ 90.365.646,83	R\$ 271.969.304,00	R\$ 249.467.644,99

\* O preço apresentado considera a incidência de ICMS 18%, PIS e COFINS.

De modo geral, as contribuições técnico-científicas discordaram da recomendação preliminar da Conitec e buscaram contrapor as considerações do Plenário. Os pacientes, profissionais de saúde, associações de pacientes, sociedades médicas e a empresa demandante inseriram opiniões, experiências profissionais, anexaram referências e artigos com o objetivo de trazer evidências que pudessem subsidiar uma nova deliberação. As contribuições técnico-científicas recebidas na consulta pública sobre a profilaxia de infecção causada por CMV em adultos soropositivos para CMV (R+) submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas demonstram a opinião favorável à incorporação da profilaxia no SUS.

Os principais aspectos extraídos da avaliação de todas as participações dizem respeito à eficácia, efetividade e segurança do letermovir em comparação com placebo e terapia preemptiva. Todavia, não foram apresentadas novas evidências científicas que pudessem modificar o entendimento acerca do uso de letermovir, em especial no que se refere à DECH e mortalidade, conforme demonstrado nas evidências apresentadas neste relatório.

Após nova proposta de preço apresentada pelo demandante, a análise de custo-efetividade foi refeita. Nesta nova análise, a efetividade incremental foi de 0,0525 anos e a razão de custo efetividade incremental R\$ 973.629,01. O impacto orçamentário recalculado demonstrou que a diferença entre o valor anteriormente apresentado em um cenário com imposto (R\$ 100.075.649,00) e o cenário atualizado com desconto de 17,80% (R\$ 90.656.646,00) foi de - R\$ 9.710.003,00, em um cenário de difusão gradativa. Em cenário de difusão acelerada, a diferença entre o impacto orçamentário calculado anteriormente (R\$ 271.969.304,00) e o novo cálculo (R\$ 249.467.644,99) é de - R\$22.501.659,01

## 13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

### Contribuições e perfil dos participantes

No contexto da Consulta Pública nº 60/2022, aberta pela Conitec entre 13/09/2022 e 03/10/2022, por meio de formulário eletrônico e autoaplicável, foram recebidas 21 contribuições de experiência e opinião, sendo que uma foi excluída por se tratar de teste do formulário. Desse modo, foram analisadas 20 contribuições de experiência e opinião: uma contribuição de representante de pessoa jurídica (organização da sociedade civil) e 19 contribuições de pessoas físicas. Nesse segmento, houve participação de pacientes (2), familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (3), profissionais de saúde (7) e interessados no tema (7). Entre esses 19 respondentes, a maior parte era do sexo feminino (10), com idade entre 40 e 59 anos (8), autodeclarada branca (11) e residente na Região Sudeste do Brasil, conforme indicado na Tabela 15.

**Tabela 15.** Caracterização geral dos respondentes (pessoas físicas) que participaram com contribuições de experiência ou opinião.

		<b>N</b>
<b>Sexo</b>	Feminino	10
	Masculino	9
<b>Faixa etária</b>	18 a 24	2
	25 a 39	5
	40 a 59	8
	60 ou mais	3
	Sem informação	1
<b>Cor</b>	Branca	11
	Preta	6
	Parda	2
	Amarela	0
	Indígena	0
<b>Região brasileira</b>	Norte	0
	Nordeste	2
	Sul	3
	Sudeste	7
	Centro-Oeste	6
	Sem informação	1

Fonte: CP Nº 60/2022 Conitec.

Todos os respondentes (20) manifestaram-se favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada e, portanto, discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Nas contribuições de experiência e opinião, os participantes (sobretudo, interessados e profissionais de saúde) ressaltaram como argumentos favoráveis à incorporação do letermovir no SUS: o direito ao tratamento com o medicamento no SUS como dimensão do direito à saúde, a relevância da profilaxia em pacientes com alto risco para infecção por CMV, a melhora da qualidade de vida do paciente, a redução de risco de perda do transplante e a diminuição de hospitalizações (Quadro 15).

**Quadro 15.** Argumentos favoráveis à incorporação do letermovir no SUS presentes nas contribuições de experiência ou opinião.

Argumentos favoráveis à incorporação do tosilizumabe	Trechos ilustrativos de contribuições
<b>Direito à saúde</b>	“Todos têm o direito de receber o tratamento necessário pelo SUS.” (Interessado no tema)
<b>Relevância da profilaxia</b>	“A profilaxia para CMV é muito importante no cenário de pacientes de alto risco como receptores positivos e uso de doadores alternativos e / ou com incompatibilidades HLA uma vez que a opção de tratamento que temos pode causar pancitopenia grave e até perda do enxerto.” (Profissional de saúde)
<b>Qualidade de vida do paciente</b>	“Melhor qualidade de vida ao paciente.” (Profissional de saúde)
<b>Redução de risco de perda do transplante</b>	“Porque o transplantado pode ir a óbito ou perder o transplante por CMV.” (Profissional de saúde)
<b>Diminuição de hospitalizações</b>	“Diminuição de idas e vindas ao hospital, que além de serem exaustivas são custosas para os pacientes [...]” (Representante de organização da sociedade civil)

Fonte: CP Nº 60/2022 Conitec.

## Experiência com a tecnologia

Sobre a experiência com o letermovir, **a maioria dos respondentes (16) salientou não ter tido experiência com a tecnologia avaliada, sendo que somente** quatro participantes fizeram alusão à vivência com o medicamento em análise, quais sejam, um profissional de saúde e três familiares, amigos ou cuidadores de pacientes. No entanto, os efeitos da tecnologia foram referidos pelo conjunto mais amplo de participantes, sendo ressaltados como efeitos positivos e facilidades do medicamento a ausência de reativação viral da doença por CMV, a profilaxia e a redução de infecção pós-transplante e, como efeito negativo, a dificuldade de acesso (Quadro 16).

**Quadro 16.** Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da consulta pública sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à tecnologia avaliada.

	Trechos ilustrativos de contribuições	
Efeitos positivos e facilidades	Ausência de reativação viral e doença por CMV	“Ausência de reativação/doença por CMV e todas as complicações do tratamento preemptivo.” (Profissional de saúde) Não houve reativação viral no período pós transplante, que é extremamente delicado ao paciente, visto a baixa imunidade e de algo risco de morbi/mortalidade (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Profilaxia	“Profilaxia” (Paciente)
	Redução de infecção pós-transplante	“Perceber que existe uma diminuição significativa na ativação do citomegalovírus após o transplante de medula óssea.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Efeitos negativos e dificuldades	Acesso	“Acesso.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP Nº 60/2022 Conitec.



No que diz respeito à experiência com outras tecnologias, os participantes reportaram o uso de procedimentos (irrigação vesical, terapia hiperbárica e embolização de artéria vesical) e à utilização de medicamentos, como ganciclovir, foscarnet, valganciclovir, cidofovir e valaciclovir, que foram os mais frequentemente mencionados (Figura 18).

**Figura 18.** Frequência de outros medicamentos para tratamento de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) com os quais os participantes da CP nº 60/2022 informaram ter tido experiência.

valganciclovir  
foscarnet  
**ganciclovir**  
cidofovir  
valaciclovir

Nas contribuições de experiência e opinião sobre outras tecnologias, não obstante a referência a procedimentos, foram enfatizados efeitos positivos e facilidades e efeitos negativos e dificuldades referentes apenas a outros medicamentos para tratamento de infecção ou doença por CMV. Assim, na opinião dos participantes, nomeadamente profissionais de saúde, a eficácia do tratamento e a disponibilidade dessas tecnologias no SUS foram apontadas como efeitos positivos e facilidades, respectivamente. Por outro lado, os efeitos adversos, a exemplo de pancitopenia, toxicidade medular, mielotoxicidade, cistite hemorrágica e distúrbio renal, foram aludidos como principais efeitos negativos (Figura 19).

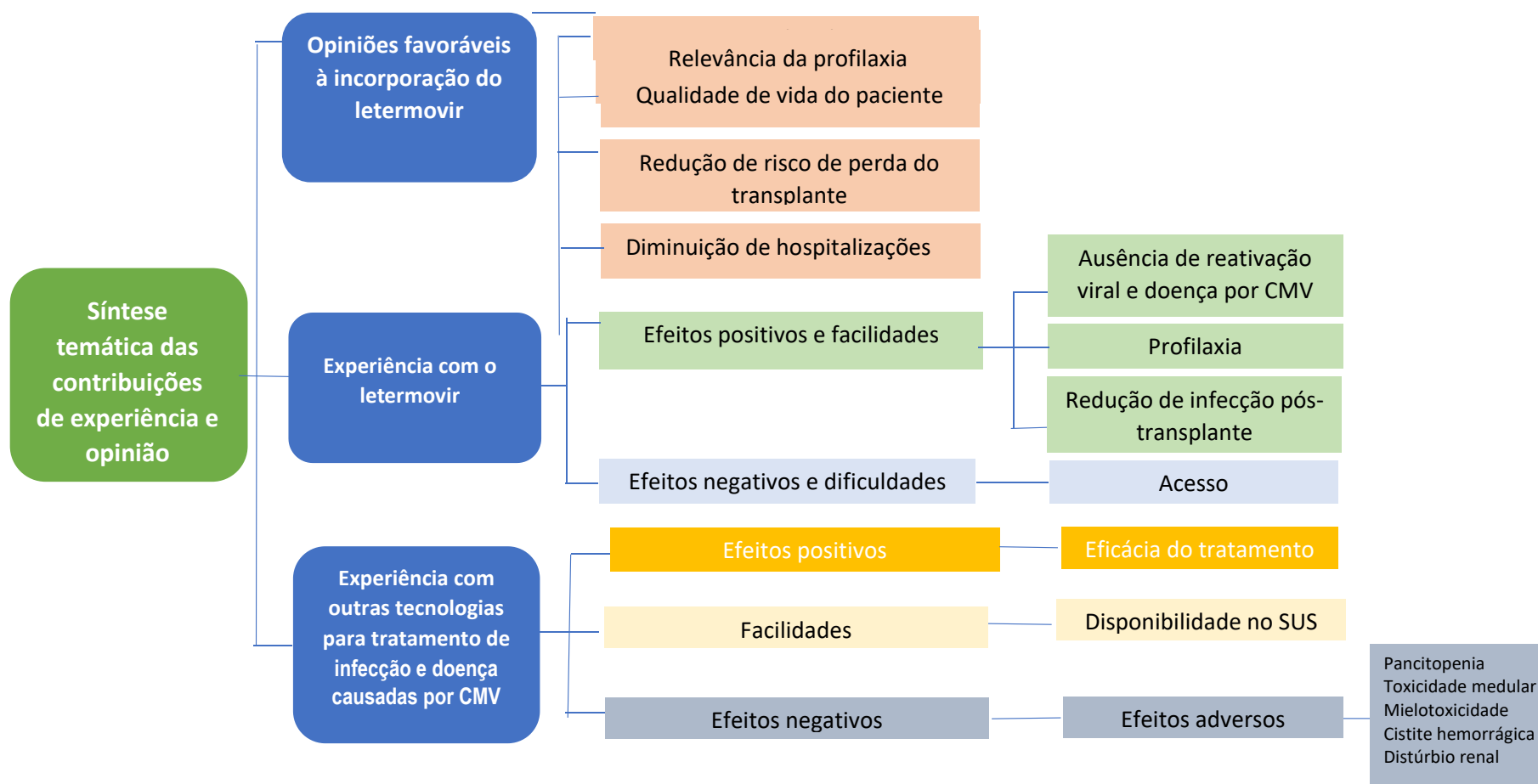
**Figura 19.** Efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos de outros medicamentos para tratamento de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) segundo a opinião de participantes da consulta pública.

<p><b>- Eficácia do tratamento</b></p> <p>“Boa eficácia no tratamento preemptivo” (Profissional de saúde)</p> <p>“Tratamento eficaz” (Profissional de saúde)</p> <p><b>Facilidades</b></p> <p><b>- Disponibilidade no SUS</b></p> <p>“Ganciclovir, habitualmente, é o único disponível no SUS.” (Profissional de saúde)</p>	<p><b>- Efeitos adversos</b></p> <p>“Causa pancitopenia grave em um percentual alto de pacientes.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Temos experiência com o ganciclovir que é liberado pelo SUS. A desvantagem da droga é pela sua toxicidade” (Representante de organização da sociedade civil)</p> <p>“Mielotoxicidade, distúrbio renal, função pobre do enxerto”(Profissional de saúde)</p>
---	---

Fonte: CP Nº 60/2022 Conitec.

Assim, em síntese, as contribuições tematizaram predominantemente opiniões favoráveis à incorporação do letermovir no SUS, os efeitos positivos da tecnologia avaliada e a dificuldade de acesso como principal efeito negativo. Ademais, a eficácia do tratamento e a disponibilidade no SUS foram referidas pelos participantes como efeitos positivos e facilidades de outros medicamentos para doença ou infecção por CMV, sendo que os efeitos adversos foram indicados como aspectos negativos relacionados a essas tecnologias de saúde, conforme apresentado na Figura 20.

**Figura 20.** Mapa temático das contribuições de experiência ou opinião referentes à Consulta Pública nº 60/2022.



Fonte: CP Nº 60/2022 Conitec

## 14. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros presentes na 114ª Reunião Ordinária, no dia 10 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos soropositivos para CMV (R+) receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico no SUS. A Comissão considerou os valores significativos da avaliação econômica e do impacto orçamentário com uma possível incorporação do letermovir. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 782/2022.

## 15. DECISÃO

### PORTARIA SCTIE/MS Nº 170, DE 6 DE DEZEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos soropositivos para CMV (R+) receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico.

Ref.: 25000.049057/2022-51, 0030665424.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos soropositivos para CMV (R+) receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da CONITEC sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

## 16. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Células-Tronco Hematopoéticas Células-Tronco Hematopoéticas. 2012. 1–22 p.
2. Wang X. Stem cells in tissues, organoids, and cancers. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2019;76(20):4043–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03199-x>
3. Rodríguez-Fuentes DE, Fernández-Garza LE, Samia-Meza JA, Barrera-Barrera SA, Caplan AI, Barrera-Saldaña HA. Mesenchymal Stem Cells Current Clinical Applications: A Systematic Review. *Arch Med Res*. 2021;52(1):93–101.
4. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: Janeiro / Setembro, p.23, 2021.
5. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2013-2020). p. 89, 2020.
6. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):220–7.
7. Davis JE, Harvey M, Gherardin NA, Koldej R, Huntington N, Neeson P, et al. A Radio-Resistant Perforin-Expressing Lymphoid Population Controls Allogeneic T Cell Engraftment, Activation, and Onset of Graft-versus-Host Disease in Mice. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015;21(2):242–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.11.003>
8. Gökmen MR, Lombardi G, Lechler RI. The importance of the indirect pathway of allorecognition in clinical transplantation. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(5):568–74.
9. Kilgour JM, Wali G, Gibbons E, Scherwath A, Barata Badiella A, Peniket A, et al. Systematic Review of Patient-Reported Outcome Measures in Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2020;26(5):e113–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.01.022>
10. Aydin M, Dovert E, Leeftang MMG, de la Fuente J, Kassim AA, Biemond BJ, et al. Haploidentical Allogeneic Stem Cell Transplantation in Sickle Cell Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(12):1004.e1-1004.e8.
11. Martín-Dávila P, Blanes M, Fortún J. Inmunosupresión e infección en el paciente trasplantado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2007;25(2):143–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(07\)74244-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(07)74244-1)
12. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(12):759–73.
13. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and metaanalysis. *Rev Med Virol*. 2019 May;29(3):e2034.

14. Jenkins FJ, Rowe DT, Rinaldo CR. Herpesvirus infections in organ transplant recipients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10(1):1–7.
15. Chemaly RF, El Haddad L, Winston DJ, Rowley SD, Mulane KM, Chandrasekar P, et al. Cytomegalovirus (CMV) Cell-Mediated Immunity and CMV Infection after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: The REACT Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2365–74.
16. Hazar V, Ugur A, Colak D, Saba R, Tezcan G, Kupesiz A, et al. Cytomegalovirus antigenemia and outcomes of patients undergoing allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Effects of long-term high-dose acyclovir prophylaxis and preemptive ganciclovir treatment. *Jpn J Infect Dis*. 2006;59(4):216–21.
17. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TMV, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics*. 2015;70(7):515–23.
18. Matos SB, Lima, FWM. Citomegalovírus: Uma Revisão da Patogenia, Epidemiologia e Diagnóstico da Infecção. *Rev. Saúde Com*. 2011; 7(1): 44-57.
19. Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis*. 2006;43(9):1143–51.
20. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GFM, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 28(2).
21. Alice T, Busca A, Locatelli F, Falda M, Pittaluga F, Ghisetti V. Valganciclovir as pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection post-allogeneic stem cell transplantation: Implications for the emergence of drug-resistant cytomegalovirus. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(3):600–8.
22. Almyroudis NG, Jakubowski A, Jaffe D, Sepkowitz K, Pamer E, O'Reilly RJ, et al. Predictors for persistent cytomegalovirus reactivation after T-cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2007;9(4):286–94.
23. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022. Ministério da Saúde [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 14];183. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia->
24. Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. Relação Municipal de Medicamentos - REMUME [Internet]. 2021. 2021 [cited 2022 Nov 14]. p. 43. Available from: <https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2021/remume-2021-atual.pdf>
25. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Relação de Medicamentos Essenciais do Estado de Minas Gerais - REMEMG 2022. 2022 [cited 2022 Nov 14];78. Available from: <http://www.hemominas.mg.gov.br/>
26. Maiolino MG, Carlesse F, Ramos JF. Prevention and treatment of infectious complications post HSCT. *J Bone Marrow Transplant Cell Ther*. 2021;2(1):197–217.



27. Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. PRIVYMTRA® (letermovir) [Bula]. 2021. p. 22.
28. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2433–44.
29. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemaly RF, Kartsonis NA, et al. A mortality analysis of letermovir prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1525–33.
30. Golan Y, Tang Y, Mt-Isa S, Wan H, Teal V, Badshah C, et al. Impact of Letermovir Use for Cytomegalovirus Prophylaxis on Re-Hospitalization Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Analysis of a Phase III Randomized Clinical Trial. *PharmacoEconomics - Open* [Internet]. 2021;5(3):469–73. Available from: <https://doi.org/10.1007/s41669-021-00264-9>
31. Serio B, Giudice V, Guariglia R, Fontana R, Pezzullo L, Martorelli MC, et al. Prophylactic letermovir decreases cytomegalovirus reactivation after stem cell transplantation: A single-center real-world evidence study. *Infez Med*. 2021;29(1):102–13.
32. Royston L, Royston E, Masouridi-Levrat S, Vernaz N, Chalandon Y, Van Delden C, et al. Letermovir primary prophylaxis in high-risk hematopoietic cell transplant recipients: A matched cohort study. *Vaccines*. 2021;9(4):1–13.
33. Terao T, Matsuoka KI, Narita K, Tsushima T, Yuyama S, Kuzume A, et al. Letermovir Administration to Prevent Cytomegalovirus Reactivation Is the Potential Risk of Chronic Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Received Haploidentical Stem-Cell Transplantation With Post-Transplant Cyclophosphamide. *Front Oncol*. 2021;11(April):10–5.
34. Mori Y, Jinnouchi F, Takenaka K, Aoki T, Kuriyama T, Kadowaki M, et al. Efficacy of prophylactic letermovir for cytomegalovirus reactivation in hematopoietic cell transplantation: a multicenter real-world data. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(4):853–62.
35. Malagola M, Pollara C, Polverelli N, Zollner T, Bettoni D, Gandolfi L, et al. Advances in CMV Management: A Single Center Real-Life Experience. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8(October):1–10.
36. Johnsrud JJ, Nguyen IT, Domingo W, Narasimhan B, Efron B, Brown J (Wes). Letermovir Prophylaxis Decreases Burden of Cytomegalovirus (CMV) in Patients at High Risk for CMV Disease Following Hematopoietic Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(10):1963–70.
37. Studer U, Khanna N, Leuzinger K, Hirsch HH, Heim D, Lengerke C, et al. Incidence of CMV replication and the role of letermovir primary/secondary prophylaxis in the early phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ↓ a single centre study. *Anticancer Res*. 2020;40(10):5909–17.
38. Sharma P, Gakhar N, MacDonald J, Abidi MZ, Benamu E, Bajrovic V, et al. Letermovir prophylaxis through day 100 post transplant is safe and effective compared with alternative CMV prophylaxis strategies following adult cord blood and

haploidentical cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2020;55(4):780–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-019-0730-y>.

39. Wolfe D, Zhao Q, Siegel E, Puto M, Murphy D, Roddy J, et al. Letermovir prophylaxis and cytomegalovirus reactivation in adult hematopoietic cell transplant recipients with and without acute graft versus host disease. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):1–9.

40. Hill JA, Zamora D, Xie H, Thur LA, Delaney C, Dahlberg A, et al. Delayed-onset cytomegalovirus infection is frequent after discontinuing letermovir in cord blood transplant recipients. *Blood Adv*. 2021;5(16):3113–9.

41. Lin A, Flynn J, DeRespiris L, Figgins B, Griffin M, Lau C, et al. Letermovir for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Haploidentical and Mismatched Adult Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;27(1):1–13.

42. Derigs P, Radujkovic A, Schubert ML, Schnitzler P, Schöning T, Müller-Tidow C, et al. Letermovir prophylaxis is effective in preventing cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation: single-center real-world data. *Ann Hematol*. 2021;100(8):2087–93.

43. Anderson A, Raja M, Vazquez N, Morris M, Komanduri K, Camargo J. Clinical “real-world” experience with letermovir for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Transplant*. 2020;34(7):1–8.

44. Sassine J, Khawaja F, Shigle TL, Handy V, Foolad F, Aitken SL, et al. Refractory and Resistant Cytomegalovirus After Hematopoietic Cell Transplant in the Letermovir Primary Prophylaxis Era. *Clin Infect Dis*. 2021;73(8):1346–54.

45. Gabanti E, Borsani O, Colombo AA, Zavaglio F, Binaschi L, Caldera D, et al. Human Cytomegalovirus-Specific T-Cell Reconstitution and Late-Onset Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients following Letermovir Prophylaxis. *Transplant Cell Ther* [Internet]. 2022;28(4):211.e1-211.e9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.01.008>

44. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:1–7.

45. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.

46. Brasil. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 118 p.

47. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-Term Survival and Late Deaths After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(16):2230–9.
48. Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Löwenberg B. Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. *Eur J Haematol*. 2014 Sep;93(3):198–206.
49. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant - Technology appraisal guidance [TA591] [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta591/chapter/1-Recommendations>.
50. Scottish Medicines Consortium (SMC). Letermovir 240mg film-coated tablets (Prevymis®)- SMC No 1338/18. 2019. p. 15.
51. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence - letermovir. 2018. p. 18.
52. Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document: LETERMOVIR, Tablet 240 mg, PrevymisTM, Merck Sharpe & Dohme (Australia) Pty Ltd. 2019. p.
53. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado julho de 2022. Disponível em: [www.cortellis.com](http://www.cortellis.com).
54. Clinical Trials. Search of: posoleucel - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Nov 14]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=posoleucel&cntry=&state=&city=&dist>

## 17. ANEXOS

### Anexo 1 – Estratégia de busca do demandante

Base	Estratégia	Resultados
PubMed	((("Cytomegalovirus"[Mesh] OR "Cytomegalovirus" OR "Cytomegaloviruses" OR "Salivary Gland Viruses" OR "Salivary Gland Virus" OR "Virus, Salivary Gland" OR "Viruses, Salivary Gland" OR "Herpesvirus 5, Human" OR "HHV 5" OR "Human Herpesvirus 5" OR "Herpesvirus 5 (beta), Human")) AND (("Ietermovir" [Supplementary Concept] OR "Ietermovir" OR "Prevymis" OR "AIC246")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR metaanalysis[tiab] OR metaanalysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))))	153
Embase	('cytomegalovirus'/exp OR 'cytomegalovirus' OR 'cytomegaly virus' OR 'cmv virus' OR 'cytomegalia virus' OR 'cytomegalic inclusion body herpesvirus' OR 'cytomegalic inclusion body virus' OR 'cytomegalic inclusion disease virus' OR 'cytomegalic inclusion virus' OR 'cytomegalic virus' OR 'cytomegalo herpesvirus' OR 'cytomegaloviruses' OR 'cytomegalus virus' OR 'cytomegalusvirus' OR 'porcine cytomegalic inclusion disease virus' OR 'salivary gland virus') AND ('Ietermovir'/exp OR '2 [8 fluoro 2 [4 (3 methoxyphenyl) piperazin 1 yl] 3 [2 methoxy 5 (trifluoromethyl) phenyl] 3, 4 dihydroquinazolin 4 yl] acetic acid' OR '3, 4 dihydro 2 [8 fluoro 2 [4 (3 methoxyphenyl) 1 piperazinyl] 3 [2 methoxy 5 (trifluoromethyl) phenyl] 4 quinazolinyl] acetic acid' OR '8 fluoro 3, 4 dihydro 2 [4 (3 methoxyphenyl) 1 piperazinyl] 3 [2 methoxy 5 (trifluoromethyl) phenyl] 4 quinazolineacetic acid' OR '[8 fluoro 2 [4 (3 methoxyphenyl) 1 piperazinyl] 3 [2 methoxy 5 (trifluoromethyl) phenyl] 3, 4 dihydro 4 quinazolinyl] acetic acid' OR '[8 fluoro 2 [4 (3 methoxyphenyl) piperazin 1 yl] 3 [2 methoxy 5 (trifluoromethyl) phenyl] 3, 4 dihydroquinazolin 4 yl] acetic acid' OR 'aic 246' OR 'aic246' OR 'Ietermovir' OR 'prevymis') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'metaanalysis')	60
Cochrane	#1 Cytomegalovirus 2556 #2 "Salivary Gland Virus" OR "Viruses, Salivary Gland" OR "Cytomegaloviruses" OR "Virus, Salivary Gland" OR "Salivary Gland Viruses" OR "HHV 5" OR "Herpesvirus 5"	0

	(beta), Human" OR "Herpesvirus 5, Human" OR "Human Herpesvirus 5"      87 #3      #1 OR #2 2558 #4      "Ietermovir" OR "Prevymis" OR "AIC246" 53 #5      #3 AND #4      51	
LILACS	(("Cytomegalovirus" OR "Citomegalovirus" OR "Cytomegaloviruses" OR "Herpesvirus 5 (beta), Human" OR "Herpesvirus 5, Human" OR "HHV 5" OR "Human Herpesvirus 5" OR "Salivary Gland Virus" OR "Salivary Gland Viruses" OR "Virus, Salivary Gland" OR "Viruses, Salivary Gland")) AND (("Ietermovir" OR "Prevymis" OR "AIC246"))	1
CRD	(cytomegalovirus) AND (Ietermovir)	1

## Anexo 2 – Nova estratégia de busca

Base	Estratégia	Resultados	Data
PubMed	(("Cytomegalovirus"[Mesh] OR "Cytomegalovirus" OR "Cytomegaloviruses" OR "Salivary Gland Viruses" OR "Salivary Gland Virus" OR "Virus, Salivary Gland" OR "Viruses, Salivary Gland" OR "Herpesvirus 5, Human" OR "HHV 5" OR "Human Herpesvirus 5" OR "Herpesvirus 5 (beta), Human")) AND (("Ietermovir" [Supplementary Concept] OR "Ietermovir" OR "Prevymis" OR "AIC246"))	251	02/06/2022
Embase	('cytomegalovirus'/exp OR 'cytomegalovirus' OR 'cytomegaly virus' OR 'cmv virus' OR 'cytomegalia virus' OR 'cytomegalic inclusion body herpesvirus' OR 'cytomegalic inclusion body virus' OR 'cytomegalic inclusion disease virus' OR 'cytomegalic inclusion virus' OR 'cytomegalic virus' OR 'cytomegalo herpesvirus' OR 'cytomegaloviruses' OR 'cytomegalus virus' OR 'cytomegalusvirus' OR 'porcine cytomegalic inclusion disease virus' OR 'salivary gland virus') AND ('Ietermovir'/exp OR '2 [8 fluoro 2 [4 (3 methoxyphenyl) piperazin 1 yl] 3 [2 methoxy 5 (trifluoromethyl) phenyl] 3, 4 dihydroquinazolin 4 yl] acetic acid' OR '3, 4 dihydro 2 [8 fluoro 2 [4 (3 methoxyphenyl) 1 piperazinyl] 3 [2 methoxy 5 (trifluoromethyl) phenyl] 4 quinazolinyl] acetic acid' OR '8 fluoro 3, 4 dihydro 2 [4 (3 methoxyphenyl) 1 piperazinyl] 3 [2 methoxy 5 (trifluoromethyl) phenyl] 4 quinazolineacetic acid' OR '[8 fluoro 2 [4 (3 methoxyphenyl) 1 piperazinyl] 3 [2 methoxy 5 (trifluoromethyl) phenyl] 3, 4 dihydro 4 quinazolinyl] acetic acid' OR '[8 fluoro 2 [4 (3 methoxyphenyl) piperazin 1 yl] 3 [2 methoxy 5 (trifluoromethyl) phenyl] 3, 4 dihydroquinazolin 4 yl] acetic acid' OR 'aic 246' OR 'aic246' OR 'Ietermovir' OR 'prevymis') AND [embase]/lim	570	02/06/2022
Cochrane	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Cytomegalovirus] explode all trees 330 #2 "Salivary Gland Virus" OR "Viruses, Salivary Gland" OR "Cytomegaloviruses" OR "Virus, Salivary Gland" OR "Salivary Gland Viruses" OR "HHV 5" OR "Herpesvirus 5 (beta), Human" OR "Herpesvirus 5, Human" OR "Human Herpesvirus 5" 87 #3 #1 OR #2 417 #4 "Ietermovir" OR "Prevymis" OR "AIC246" 54 #5 #3 AND #4 6	6	02/06/2022
Base	Estratégia	Resultados	Data
LILACS	(("Cytomegalovirus" OR "Citomegalovirus" OR "Cytomegaloviruses" OR "Herpesvirus 5 (beta), Human" OR "Herpesvirus 5, Human" OR "HHV 5" OR "Human Herpesvirus 5" OR "Salivary Gland Virus" OR "Salivary Gland Viruses" OR "Virus, Salivary Gland" OR "Viruses, Salivary Gland")) AND (("Ietermovir" OR "Prevymis" OR "AIC246"))	1	02/06/2022
CRD	1 MeSH DESCRIPTOR cytomegalovirus EXPLODE ALL TREES 2 (Ietermovir) 3 #1 AND #2	1	02/06/2022

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: Center for reviews and dissemination.



### Anexo 3 – Descrição dos desfechos conforme estudo incluído na revisão sistemática

Autor, ano	Comparadores	Nº participantes	Resultados por braço	p-valor	Intervalo de confiança (IC)	Razão de risco	Tempo
<b>INFECÇÃO CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA</b>							
Malagola et al., 2020	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral	45	7 (15%)	NR	NR	NR	100 dias
	PET	15	3 (20%)				
Johnsrud et al., 2020	Letermovir	108	13 (12%)	< 0,001	NR	NR	100 dias
	Grupo controle histórico	637	311(48,8%)				
Studer et al., 2020	Letermovir	28	3 (7,1%)	< 0,003	NR	NR	100 dias
	Sem profilaxia	381	87 (24,6%)				
Marty et al., 2017	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral ou intravenosa	373	57 (17,5%)	NR	NR	NR	24 semanas
	Placebo	192	71 (41,8%)				
Lin et al., 2021	Letermovir	32	21,90%	< 0,001	IC 95%: 9,5% - 37,6%	NR	180 dias
	Sem profilaxia	32	68,80%		IC 95%: 48,9% - 82,2%		
Gabanti et al., 2022	Letermovir, 240 mg/dia via oral	36	0 (0%)	< 0,001	NR	NR	100 dias
	PET (Valganciclovir 900mg 2x/dia via oral, Ganciclovir 5mg/kg/dia IV, Foscarnet 200mg/kg/dia)	34	20 (64%)				

Autor, ano	Comparadores	Nº participantes	Resultados por braço	p-valor	Intervalo de confiança (IC)	Razão de risco	Tempo
INFECÇÃO CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA							
Terao et al., 2021	Letermovir	MRD: 8	0%	0,081	IC 95%: 0 – 0%	NR	100 dias
		PTCy-haplo: 17	12,20%	0,001	IC 95%: 3,4 – 40,5%		
	Sem profilaxia	MRD: 7	57,10%	0,081	IC 95%: 26,6 – 90,2%		
		PTCy-haplo: 16	81,20%	0,001	IC 95%: 59,8 – 95,4%		
Royston et al., 2021	Letermovir	26	9 (34,6%)	< 0,001	NR	NR	180 dias
	Sem profilaxia	52	43 (82,7%)				
Mori et al., 2021	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral	114	44 (38,6%)	< 0,0001	NR	NR	108 dias
	Sem profilaxia	571	403 (70,6%)				
Serio et al., 2021	Letermovir, 240 mg/dia via oral	13	1 (7,7%)	NR	NR	NR	100 dias
	Sem profilaxia, Valganciclovir 900 mg/dia foi administrado quando detectou reativação viral	22	15 (68%)				
Derigs et al., 2021	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral	80	11 (14%)	< 0,0001	IC 95%: 7 – 22%	0,29 (IC 95% 0,15 – 0,57)	100 dias
	Sem profilaxia	80	33 (41%)		IC 95%: 30 – 52%		
Hill et al., 2021	Letermovir	21	4 (19%)	NR	NR	NR	98 dias
	Valganciclovir, 2 g de 8h/8h nos primeiros 98 dias, os pacientes com reativação prévia CMV passaram a tomar valganciclovir 900 mg/dia	40	26 (65%)				

Autor, ano	Comparadores	Nº participantes	Resultados por braço	p-valor	Intervalo de confiança (IC)	Razão de risco	Tempo
INFECÇÃO CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA							
Wolfe et al., 2021	Letermovir	119	29 (56,6%)	< 0,0001	NR	NR	200 dias
	Sem profilaxia	143	81 (24,4%)				
Anderson et al., 2020	Letermovir	25	Em 100 dias: 1 (4%)	< 0,0001	NR	NR	100 dias
			Em 200 dias: 5 (20%)	0,0003			200 dias
	PET	106	Em 100 dias: 63 (59%)	< 0,0001			100 dias
			Em 200 dias: 63 (59%)	0,0003			200 dias
Sassine, 2021	Letermovir 480 mg/dia via intravenosa ou oral (240 mg/dia se administrado com ciclosporina)	123	21 (17%)	<.0001	NR	0,26 (IC 95% 0,16 – 0,41)	100 dias
	Sem profilaxia	414	221 (53%)				
DOENÇA POR CITOMEGALOVÍRUS (CMV)							
Malagola et al.,2020	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral	45	NR	NR	NR	NR	100 dias
	PET	15	2 (15%)				
Johnsrud et al., 2020	Letermovir	108	0	NR	NR	NR	100 dias
	Grupo controle histórico	637	34 (5,3%)				
Marty et al., 2017	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral ou intravenosa	373	5 (1.5%)	NR	NR	NR	24 semanas
	Placebo	192	3 (1.8%)				

Autor, ano	Comparadores	Nº participantes	Resultados por braço	p-valor	Intervalo de confiança (IC)	Razão de risco	Tempo
DOENÇA POR CITOMEGALOVÍRUS (CMV)							
Derigs et al., 2021	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral	80	0	NR	NR	NR	100 dias
	Sem profilaxia	80	2				
Anderson et al., 2020	Letermovir	25	Em 100 dias: 0	NR	NR	NR	100 dias
			Em 200 dias: 5				200 dias
	PET	106	Em 100 dias: 10 (13%)				100 dias
			Em 200 dias: NR				200 dias
Sassine, 2021	Letermovir 480 mg/dia via intravenosa ou oral (240 mg/dia se administrado com ciclosporina)	123	7 (6%)	0,0002	NR	NR	100 dias
	Sem profilaxia	414	83 (20%)				
REATIVAÇÃO DO CMV							
Malagola et al.,2020	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral	45	14 (31%)	NR	NR	NR	100 dias
	PET	15	NR				

Autor, ano	Comparadores	Nº participantes	Resultados por braço	p-valor	Intervalo de confiança (IC)	Razão de risco	Tempo
REATIVAÇÃO DO CMV							
Sharma et al., 2019	Letermovir, 240 mg/dia via oral	32	Dia 100: 7 (22%) Após dia 100: 4/17 (24%)	NR	NR	NR	100 dias
	Aciclovir 800 mg, 2x/dia via oral	41	Dia 100: 23 (57%) Após dia 100: 0	Dia 100: letermovir vs. aciclovir p = 0,003 NR	NR	NR	
	Valganciclovir, 2 g/3x via oral	60	Dia 100: 20 (33%) Após dia 100: 4/22 (18%)	Dia 100: letermovir vs. valganciclovir p = 0.21 NR	NR	NR	
Anderson et al., 2020	Letermovir	25	Em 100 dias: 5 (20%) Em 200 dias: 10 (40%)	< 0,001 0,003	NR	NR	100 dias
	PET	106	Em 100 dias: 76 (72%) Em 200 dias: 76 (72%)	< 0,001 0,003			
TEMPO PARA A REATIVAÇÃO DO CMV (dias)							
Derigs et al., 2021	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral	80	35	0,369	NR	NR	100 dias
	Sem profilaxia	80	38				

Autor, ano	Comparadores	Nº participantes	Resultados por braço	p-valor	Intervalo de confiança (IC)	Razão de risco	Tempo
TEMPO PARA A REATIVAÇÃO DO CMV (dias)							
Serio et al., 2021	Letermovir, 240 mg/dia via oral	13	187		NR		
	Sem profilaxia, Valganciclovir 900 mg/dia foi administrado quando detectou reativação viral	22	45	NR	Intervalo: (7 - 640)	NR	100 dias
Hill et al., 2021	Letermovir	21	Mediana = 10		IQR: 5 - 38		
	Valganciclovir, 2 g de 8h/8h nos primeiros 98 dias, os pacientes com reativação prévia CMV passaram a tomar valganciclovir 900 mg/dia	40	Mediana = 17	NR	IQR: 10 - 31	NR	98 dias
Johnsrud et al., 2020	Letermovir	108	Mediana = 14		Intervalo: (6 - 88)		
	Grupo controle histórico	637	Mediana = 38	NR	Intervalo: (-8 a 96)	NR	100 dias
Sharma et al., 2019	Letermovir, 240 mg/dia via oral	32	Mediana = 3		Intervalo: (1 – 24)		
	Aciclovir 800 mg, 2x/dia via oral	41	Mediana = 35	NR	Intervalo: (3 – 195)	NR	100 dias
	Valganciclovir, 2 g/3x via oral	60	Mediana = 27		Intervalo: (3 – 99)		
Anderson et al., 2020	Letermovir	25	Em 100 dias: Mediana = 17	0,52	IQR: 13 - 20		
			Em 200 dias: Mediana = 81	0,03	IQR: 18 - 153		
	PET	106	Em 100 dias: Mediana = 14	0,52	IQR: 7 - 24		100 e 200 dias
			Em 200 dias: Mediana = 14	0,003	IQR: 7 - 24	NR	



Autor, ano	Comparadores	Nº participantes	Resultados por braço	p-valor	Intervalo de confiança (IC)	Razão de risco	Tempo
Autor, ano	Comparadores			p-valor		Razão de risco	Tempo
<b>DECH CRÔNICA</b>							
Terao et al., 2021	Letermovir	MRD: 8	NR	0,54	NR	NR	
Sassine, 2021	Letermovir 480 mg/dia via intravenosa ou oral (240 mg/dia se administrado com ciclosporina) Sem profilaxia Sem profilaxia	PTCy-haplo: 17 123 MRD: 7 414 PTCy-haplo: 16	63% Mediana = 15 NR Mediana = 24 12,50%	0,025 NR 0,54 0,025	(IC 95% 30,5 – 148) Intervalo: (1 – 93,7%) NR Intervalo: (1 – 1294) (IC 95% 1,9 – 61,3%)	0,16 NR	100 dias 100 dias
<b>TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO (dias)</b>							
Serio et al., 2021	Letermovir, 240 mg/dia via oral	13	3 (23%)	NR	NR	NR	
Royston et al., 2021	Letermovir, 240 mg/dia via oral Sem profilaxia, Valganciclovir 900 mg/dia foi administrado quando detectou reativação viral	26 52	Média = 44,8 (34,5%) Mediana = 59,8 (7,1%)	0,16 NR	Intervalo: (2 – 109) Intervalo: (3 – 180)	NR	100 dias 180 dias
Studer et al., 2020	Letermovir	28	2 (7,1%)	NR	NR	NR	
Johnsrud et al., 2020	Letermovir Sem profilaxia	308 308	Mediana = 35 NR	NR	NR	NR	100 dias 100 dias
<b>DECH AGUDA</b>							
Serio et al., 2021	Letermovir, 240 mg/dia via oral	13	7 (53,3%)	NR	NR	NR	
Sharma et al., 2020	Letermovir, 240 mg/dia via oral Sem profilaxia, Valganciclovir 900 mg/dia foi administrado quando detectou reativação viral	32 42	NR Mediana = 45,5 (45,5%)	NR	Intervalo: (10 – 72)	NR	100 dias 100 dias
Wolfe et al., 2021	Letermovir Valganciclovir, 2 g/3x via oral Sem profilaxia	119 60 143	69 (57,9%) Mediana = 24 (54,5%)	NR NR	NR Intervalo: (8 – 49)	NR	200 dias
<b>DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO (DECH)</b>							
Johnsrud et al., 2020	Letermovir	108	24,10% (DECH CRÔNICA)	0,04	NR	NR	
	Grupo controle histórico	637	30,10%				100 dias
Sharma et al., 2020	Letermovir, 480 mg/dia via oral	32	13 (41%)	NR	RR = 0,6 (IC 95% (-8,0 a 8,9))	NR	24 semanas
Moay et al., 2017	ou intravenosa Aciclovir 800 mg, 2x/dia via oral Placebo Valganciclovir, 2 g/3x via oral	373 41 192 60	146 (39,1%) 23 (56%) 74 (38,5%) 35 (58%)	0,96			100 dias
Lin et al., 2021	Letermovir, 240 mg/dia via oral	30	4 (13%)	0,387	NR	NR	180 dias
Gabanti et al., 2022	PET (Valganciclovir 900mg 2x/dia via oral, Ganciclovir 5mg/kg/dia IV, Foscarnet 300mg/kg/dia) Sem profilaxia	34 32	13 (42%) 66%	0,024	NR	0.5 (IC 95% 0,2 - 1,1)	100 dias

Autor, ano	Comparadores	Nº participantes	Resultados por braço	p-valor	Intervalo de confiança (IC)	Razão de risco	Tempo
DECH AGUDA							
Terao et al., 2021	Letermovir	MRD: 8	1 (12,5%)	0,28	NR	NR	100 dias
		PTCy-haplo: 17	6 (35,3%)	0,49			
	Sem profilaxia	MRD: 7	3 (42,9%)	0,28	NR	NR	
		PTCy-haplo: 16	8 (50%)	0,49			
EVENTOS ADVERSOS							
Marty et al., 2017	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral ou intravenosa	373	Evento por todas as causas: 365 (97,9%)	0,07	IC 95% -2,1 (-4,2 a - 0,2)	NR	24 semanas
	Placebo	192	Evento por todas as causas: 192 (100%)				
FALHA DO ENXERTO							
Mori et al., 2021	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral	114	2,36%	0,78	NR	NR	108 dias
	Sem profilaxia	571	2,81%				
SOBREVIDA GLOBAL							
Lin et al., 2021	Letermovir	32	64%	NR	NR	NR	180 dias
	Sem profilaxia	32	49%				

Autor, ano	Comparadores	Nº participantes	Resultados por braço	p-valor	Intervalo de confiança (IC)	Razão de risco	Tempo
SOBREVIDA GLOBAL							
Derigs et al., 2021	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral	80	84%	0,306	NR	0,75 (IC 95% 0,43–1,30)	100 dias
	Sem profilaxia	80	72%				
Mori et al., 2021	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral	114	80,40%	0,033	NR	NR	180 dias
	Sem profilaxia	571	73,10%				
Serio et al., 2021	Letermovir, 240 mg/dia via oral	13	63,50%	0,0903	NR	NR	100 dias
	Sem profilaxia, Valganciclovir 900 mg/dia foi administrado quando detectou reativação viral	22	77,80%				
Wolfe et al., 2021	Letermovir	119	NR	0,035	NR	0,46 (IC 95% 0,23 - 0,95)	200 dias
	Sem profilaxia	143	NR				
Johnsrud et al., 2020	Letermovir	108	101 (93,5%)	< 0,001	NR	NR	100 dias
	Grupo controle histórico	637	564 (88,5%)				
Sharma et al., 2020	Letermovir, 240 mg/dia via oral	32	76%	NR	NR	NR	100 dias
	Aciclovir 800 mg, 2x/dia via oral	41	78%				
	Valganciclovir, 2 g/3x via oral	60	78%				
Gabanti et al., 2022	Letermovir, 240 mg/dia via oral	36	21 (70%)	0,57	NR	NR	100 dias
	PET (Valganciclovir 900mg 2x/dia via oral, Ganciclovir 5mg/kg/dia IV, Foscarnet 200mg/kg/dia)	34	24 (77%)				

Autor, ano	Comparadores	Nº participantes	Resultados por braço	p-valor	Intervalo de confiança (IC)	Razão de risco	Tempo
MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS							
Marty et al., 2017	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral ou intravenosa	373	20,90%	0,12	(IC 95% 16,2 a 25,6)	NR	24 semanas
	Placebo	192	25,50%		(IC 95% 18,6 a 32,5)		
Ljungman et al., 2020	Letermovir	325	24 semanas: 32 (9,8%)	0,05	NR	0,60 (IC 95% 0,36 –1,00) 0,76 (IC 95% 0,51 – 1,13)	24 semanas
			48 semanas: 61 (18,8%)	0,17			48 semanas
	Placebo	170	24 semanas: 27 (15,9%)				24 semanas
			48 semanas: 40 (23,5%)				48 semanas
Royston et al., 2021	Letermovir	26	4 (15,4%)	0,4	NR	NR	180 dias
	Sem profilaxia	52	13 (25%)				
Mori et al., 2021	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral	114	23,7%	NR	NR	NR	108 dias
	Sem profilaxia	571	53,2%				
Wolfe et al., 2021	Letermovir	119	38 (31,9%)	0,06	NR	NR	100 dias
	Sem profilaxia	143	62 (43,4%)				
Anderson et al., 2020	Letermovir	25	Em 100 dias: 5 (20%)	0,79	NR	NR	100 dias
			Em 200 dias: 11 (44%)	0,27			200 dias
	PET	106	Em 100 dias: 22 (21%)	0,79			100 dias
			Em 200 dias: 51 (48%)	0,27			200 dias

Autor, ano	Comparadores	Nº participantes	Resultados por braço	p-valor	Intervalo de confiança (IC)	Razão de risco	Tempo
MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS							
Sassine, 2021	Letermovir 480 mg/dia via intravenosa ou oral (240 mg/dia se administrado com ciclosporina)	123	No dia 100 = 9 (7%)	0,12	NR	NR	100 dias
			Na semana 24 = 19 (15%)	0,3			24 semanas
			Na semana 48 = 35 (28)	0,57			48 semanas
	Sem profilaxia	414	No dia 100 = 51 (12%)	0,12			100 dias
			Na semana 24 = 81 (20%)	0,3			24 semanas
			Na semana 48 = 129 (31%)	0,57			48 semanas
Lin et al., 2021	Letermovir	32	16,9%	NR	NR	NR	180 dias
Sem profilaxia	32	18,9%					
MORTALIDADE NÃO ASSOCIADA							
Wolfe et al., 2021	Letermovir	119	10 (8,4%)	NR	NR	NR	200 dias
	Sem profilaxia	143	14 (9,7%)				
Anderson et al., 2020	Letermovir	25	Em 100 dias: 20%	0,78	NR	NR	100 dias
			Em 200 dias: 28%	0,49			200 dias
	PET	106	Em 100 dias: 18%	0,78			100 dias
			Em 200 dias: 36%	0,49			200 dias
Mori et al., 2021	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral	114	8,90%	0,052	NR	NR	108 dias
	Sem profilaxia	571	14,90%				

Autor, ano	Comparadores	Nº participantes	Resultados por tempo	p-valor	Intervalo de confiança (IC)	Razão de risco	Tempo
<b>TEMPO MÉDIO DE REINTERNAÇÃO (dias)</b>							
<b>MORTALIDADE NÃO ASSOCIADA</b>							
Golan et al., 2021	Letermovir	325	14 semanas: 7,6		(IC 95%: 5,9 - 9,8)		14 semanas
Derigs et al., 2021	Letermovir, 480 mg/dia ou 240 mg/dia via oral	80	24 semanas: 13,9	NR	(IC 95%: 11,2 - 17,2)	NR	14 semanas
	Sem profilaxia	80	48 semanas: 18		(IC 95%: 14,8 - 21,9)		48 semanas
<b>TAXA DE REINTERNAÇÃO</b>							
Golan et al., 2021	Placebo	170	14 semanas: 11,3		(IC 95%: 8,6 - 14,8)		14 semanas
	Letermovir	325	14 semanas: 36,6%	NR	(IC 95%: 31,4 - 43,4)	NR	14 semanas
			24 semanas: 15,5		(IC 95%: 11,9 - 20,1)		24 semanas
			48 semanas: 20,2%		(IC 95%: 15,8 - 27,1)		48 semanas
Abreviações: MRDs: doadores relacionados compatíveis; PTCy-haplo: doadores haploidênticos com ciclofosfamida pós-transplante; IQR: Intervalo interquartil; NR: não relatado							
	Placebo	170	48 semanas: 55,7%		(IC 95%: 50,1 - 61,2)		48 semanas
			14 semanas: 47,6%		(IC 95%: 39,9 - 55,4)		14 semanas
			24 semanas: 55,9%	NR	(IC 95%: 48,1 - 63,5)	NR	24 semanas
			48 semanas: 60,6%		(IC 95%: 52,8 - 68,0)		48 semanas



