Brasília, DF | Novembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO Nº 946

Maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós-transplantes

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a
fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra
é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS
Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório
CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – CCATES/UFMG
Álex Brunno do Nascimento Martins
Bárbara Rodrigues Alvernaz dos Santos
Camila Oliveira Pereira
Isabela Cristina Menezes de Freitas
Lucas Reis Felício
Ludmila Peres Gargano
Francisco de Assis Acurcio
Juliana Alvares-Teodoro
Augusto Afonso Guerra Júnior

Monitoramento do horizonte tecnológico
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS
Karine Medeiros Amaral
Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do paciente
COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Luiza Nogueira Losco
Aérica de Figueiredo Pereira Meneses
Andrea Brígida de Souza
Melina Sampaio de Ramos Barros

Análise qualitativa das contribuições de consulta pública
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA – ISC/UFBA
Martín Mezza
Anny Karoliny Chagas Bandeiras
Jorge Iriart

Revisão
Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação
Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão
Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da

consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

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

FIGURAS

Figura 1. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "*outcomes*" [desfecho], tipo de estudo) elaborada pelo demandante....21
Figura 2. Fluxograma de seleção da atualização da busca de evidências. 24
Figura 3. Resultados da avaliação da qualidade metodológica pelo RoB 2.0....28
Figura 4. Características da coorte do demandante....34
Figura 5. Dados de *clearance* de viremia utilizados pelo demandante 35
Figura 6. Diagrama do modelo de Markov apresentado pelo demandante. 35
Figura 7. Dados de utilidade após 52 semanas utilizados pelo demandante....36
Figura 8. Dados de mortalidade por transplante utilizados pelo demandante....37
Figura 9. Referência para incidência de refratariedade/resistência 37
Figura 10. Proporção de transplantes realizados por classificação....37
Figura 11. Custos de aquisição dos medicamentos considerados no modelo do demandante....38
Figura 12. Resultados da avaliação econômica conduzida....38
Figura 13. Participação de mercado 43
Figura 14. Custo por ano pós-transplante (tratamento + acompanhamento)....43
Figura 15. Média de crescimento anual de transplantes realizados no país....44
Figura 16. Indivíduos refratários, com ou sem resistência, nos próximos cinco anos. 45
Figura 17. População elegível por participação de mercado no cenário atual....46
Figura 18. População elegível por participação de mercado no cenário proposto. 46
Figura 19. Resultado de impacto orçamentário do demandante....47
Figura 20. Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 59/2024. 62
Figura 21. Descrição das características do modelo ajustado na consulta pública....71
Figura 22. Razão de custo-efetividade incremental considerando o novo preço proposto 72
Figura 23. Resultado da nova análise de sensibilidade determinística após consulta pública....72
Figura 24. Resultados da análise de sensibilidade probabilística após consulta pública 73
Figura 25. Nova análise de impacto orçamentário proposta na consulta pública 73

QUADROS

Quadro 1. Códigos SIGTAP para monitorização da terapia imunossupressora....16
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia....17
Quadro 3. Preços da tecnologia na CMED e proposto pelo demandante....19
Quadro 4. Custos para tratamento da doença por CMV com ganciclovir e maribavir 19
Quadro 5. Parâmetros aplicados no cálculo de custos do tratamento da doença por CMV 20
Quadro 6. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante. 21
Quadro 7. Descrição dos estudos incluídos....25
Quadro 8. Resultados da avaliação da certeza da evidência....30
Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. 33
Quadro 10. Dados de mortalidade divergentes com as referências consultadas. 39
Quadro 11. *Check list Cheers* - Modelo de avaliação....40

Quadro 12. Custo do tratamento utilizado na avaliação econômica do parecerista 41
Quadro 13. Resultado custo-efetividade - proposta parecerista 42
Quadro 14. Proposta comercial apresentada na consulta pública 70
Quadro 15. Custos aplicados ao modelo de impacto orçamentário - parecerista 75

TABELAS

Tabela 1. Incidência de infecção por CMV pós-transplante de acordo com o tipo de transplante. 15
Tabela 2. Nova pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "*outcomes*" [desfecho], tipo de estudo) elaborada pelo parecerista. 22
Tabela 3. Projeção de transplantes em adultos no Brasil nos próximos cinco anos. 44
Tabela 4. Percentual de incidência de infecção por CMV e refratariedade de acordo com as populações de transplante. 45
Tabela 5. População com infecção refratária por CMV pós-transplante (2025-2029). 48
Tabela 6. *Market share* em cinco anos (2025-2029). 49
Tabela 7. População estimada por tecnologia conforme *market share* (2025-2029). 49
Tabela 8. Impacto orçamentário incremental da incorporação de maribavir 51
Tabela 9. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 59/2024 - Maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós-transplantes (n = 97) 57
Tabela 10. Custos aplicados ao modelo de custo-efetividade apresentado pelo parecerista 74
Tabela 11. Resultado da análise de custo-efetividade após nova proposta comercial - parecerista 74
Tabela 12. Novo modelo de impacto orçamentário - parecerista 76

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO 7

2. CONFLITO DE INTERESSES 7

3. RESUMO EXECUTIVO 8

4. INTRODUÇÃO 12

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença 12

4.2. Tratamento recomendado 15

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 17

5.1. Preço proposto para incorporação 18

5.2. Custos do tratamento 19

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 21

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante 21

6.2. Nova busca de evidências 22

6.3. Descrição dos estudos incluídos 24

6.4. Efeitos desejáveis da tecnologia 25

6.4.1. Desfechos secundários 25

6.5. Efeitos indesejáveis da tecnologia 26

6.5.1. Desfechos primários 26

6.6. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis 27

6.7. Avaliação da qualidade metodológica 27

6.8. Certeza geral das evidências (GRADE) 28

6.9. Evidências complementares 32

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 32

7.1. Avaliação econômica do demandante 32

7.2. Considerações sobre a análise de custo-utilidade 39

7.3. Avaliação econômica proposta pelo parecerista 40

7.4. Impacto orçamentário do demandante 42

7.5. Impacto orçamentário do parecerista 48
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS 52
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 52
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS 53
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE 55
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 55
13. CONSULTA PÚBLICA 56
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC 77
15. DECISÃO 78
16. REFERÊNCIAS 79
APÊNDICES 85

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Takeda Pharma LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário (com ou sem resistência) em pacientes adultos pós-transplantes, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

A análise crítica foi realizada pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Comprimidos revestidos de maribavir 200 mg.

Indicação: Tratamento de infecção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) que são refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapias em pacientes adultos que foram submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ou transplante de órgãos sólidos (TOS).

Demandante: Takeda Pharma LTDA.

Introdução: A infecção por CMV é uma importante causa de morbimortalidade em indivíduos imunocomprometidos, como aqueles que receberam TOS e TCTH. O uso de medicamentos imunossupressores para tratar ou prevenir a doença do enxerto contra o hospedeiro após os transplantes aumentam o risco de desenvolvimento da doença pelo CMV, caracterizada pela apresentação de sinais e sintomas clínicos decorrentes da infecção pelo vírus. Embora existam estratégias de prevenção, atualmente a doença pelo CMV pode atingir até 50% dos pacientes de alto risco após transplante de órgãos sólidos (doador CMV-soropositivo/receptor CMV-soronegativo, D+/R−) e 17% dos receptores CMV-soropositivos (R+). O tratamento com medicamentos anti-CMV está disponível comercialmente, no entanto, o indivíduo pode não alcançar resposta ao tratamento, pela refratariedade ou resistência do vírus aos fármacos. O medicamento maribavir é aprovado para o tratamento de CMV refratário, com ou sem resistência, em indivíduos adultos pós-transplantes.

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

Evidências clínicas: O demandante realizou buscas nas bases de dados CENTRAL via Cochrane Library, MEDLINE via PubMed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e incluiu dois ensaios clínicos, sendo um de fase 2 e outro de fase 3. Houve necessidade de alteração na pergunta PICOS para incluir desfechos primários e estudos observacionais não incluídos pelo demandante. Também foi realizada uma busca complementar na base de dados EMBASE. Os desfechos primários analisados foram taxa de mortalidade, taxa de hospitalizações por doença ou fatores relacionados ao CMV, perda do enxerto e eventos adversos (EA) graves. Os desfechos secundários foram *clearance* de viremia e *clearance* de viremia com controle de sintomas. A nova busca incluiu três estudos, sendo eles o ensaio clínico randomizado (ECR) pivotal do maribavir, de fase 3, uma análise exploratória do ECR e um estudo observacional que analisou dados de prontuário de pacientes que fizeram parte do ECR. A análise das evidências mostra que pacientes em uso de maribavir tiveram uma maior taxa de hospitalização por doença e/ou fatores relacionados ao CMV, com moderada qualidade da evidência. A taxa de mortalidade e de EA graves foi similar ao comparador (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e/ou cidofovir), com moderada e baixa qualidade da evidência, respectivamente. As evidências apontam ainda que maribavir apresentou melhores resultados nos desfechos secundários, como *clearance* de viremia e *clearance* de viremia com controle de sintomas, com moderada e baixa qualidade da evidência, respectivamente. Não foram identificados casos de perda de enxerto em indivíduos tratados com maribavir ou com comparador.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade (ACU), por meio de um modelo de Markov, em horizonte temporal de 40 anos, considerando ciclos de quatro semanas, divididos em duas fases, uma das primeiras 78 semanas e outra do restante do período. A primeira fase era composta por três estados de transição: infecção por CMV clinicamente significativa, com indicação para uso dos medicamentos, infecção não clinicamente significativa e morte. Na segunda fase, a partir da semana 79, os pacientes podiam estar nos estados morto ou vivo e não era avaliada a presença de infecção clinicamente significativa. O modelo comparou o maribavir com os medicamentos ganciclovir,

valganciclovir e foscarnet. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi R$ 121.548,92 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ). O demandante justifica a divisão do modelo em duas fases pelo fato de não haver dados suficientes de reinfecção e resistência após 78 semanas. No entanto, a extensão do período de acompanhamento para até 40 anos acaba por diluir custos e pode, artificialmente, subestimar a RCUI. Alguns dados referentes à qualidade de vida e os parâmetros clínicos utilizados no modelo econômico não foram encontrados na literatura. Além disso, houve divergências nos dados de mortalidade e recorrência entre os estudos utilizados como base para o modelo e os dados apresentados no Dossiê submetido pelo demandante. Outras questões importantes incluem a variação nos períodos de tratamento com maribavir. Apesar de também ter sido feita a comparação com antivirais que podem estar sendo disponibilizados no SUS, foi feita a inclusão de um comparador ainda não incorporado no SUS, o foscarnet, medicamento que não possui registro na Anvisa e ainda não é comercializado no Brasil. As limitações descritas aumentam a incerteza e a aplicabilidade dos resultados da ACU para estimar o impacto da incorporação de maribavir ao SUS. Diante das limitações apresentadas, foi proposto um modelo econômico de custo-efetividade simplificado, que considerou os custos dos tratamentos com maribavir e ganciclovir e, como medida de efetividade, o *clearance* de viremia. O maribavir demonstrou efetividade incremental de 0,32 e custo incremental de R$ 147.772,73 comparado ao ganciclovir, e a RCEI foi estimada em R$ 461.789,78 por *clearance* de viremia alcançado.

Análise de impacto orçamentário: A população elegível ao maribavir foi estimada pelo demandante pelo método epidemiológico e considerou o horizonte temporal de cinco anos para dois cenários, sem incorporação e com a incorporação do maribavir, pressupondo uma participação de mercado progressiva até 80% em cinco anos. A análise de impacto orçamentário (AIO) estima um incremento de R$ 125.920.891,00 em cinco anos com a incorporação do maribavir. A padronização do tratamento da população proposta foi parametrizada com base nos dados epidemiológicos estimados pelo demandante, uma vez que não existem diretrizes definidas para a condição em questão. Além disso, a análise da população elegível foi limitada em virtude dos dados disponíveis sobre incidência e refratariedade. A fim de reduzir a incerteza, em virtude dos dados de número de pacientes que apresentam refratariedade, uma nova AIO foi proposta e elaborada, com horizonte temporal de cinco anos, mantendo os cenários de difusão de mercado, mas adotando outras referências para o cálculo da população elegível, incluindo a proporção de transplantes e refratariedade. Nesta nova AIO, foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos disponíveis no SUS e o resultado indica um incremento acumulado no período de cinco anos de R$ 179.087.006,16. As diferenças entre os valores incrementais estimados podem ser justificadas pelas incertezas dos custos apresentados no modelo do demandante.

Recomendações internacionais: O NICE (Reino Unido) e o SMC (Escócia) foram favoráveis à incorporação do maribavir para o tratamento de CMV refratário (com ou sem resistência) em pacientes adultos pós-transplante. O CDA (Canadá) também foi favorável, condicionando o reembolso à redução do custo do medicamento. A HAS (França) emitiu parecer favorável, incluindo-o na lista de medicamentos reembolsáveis, sugerindo a realização de genotipagem para o gene UL97, que confere resistência ao medicamento, antes do início do tratamento, mas não impede que o indivíduo já esteja em tratamento no momento da genotipagem. Por fim, o PBS (Austrália) emitiu parecer desfavorável para a utilização do maribavir, justificando as incertezas da evidência clínica e da avaliação econômica realizada pelo fabricante.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Não foi detectada nenhuma tecnologia potencial para tratamento de infecção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) que são refratárias (com ou sem resistência a uma ou mais terapias anteriores) em pacientes adultos que foram submetidos a um transplante.

Considerações finais: O maribavir é indicado para o tratamento de infecções ou doenças por CMV refratárias, com ou sem resistência, em pacientes adultos submetidos a TOS ou TCTH. A análise das evidências disponíveis na literatura indica que o maribavir apresenta melhores resultados na redução da carga viral de CMV e na redução da carga viral associada

ao controle de sintomas em oito semanas. Entretanto, apresenta taxa de mortalidade semelhante aos comparadores e seu uso foi associado a um maior número de hospitalizações devido a doenças ou fatores relacionados ao CMV. A ACU conduzida pelo demandante apresenta incertezas, em virtude, principalmente, da origem de alguns parâmetros adotados no modelo, que foram referenciados por estudos realizados pelo fabricante e de acesso limitado às agências reguladoras. O impacto orçamentário incremental foi calculado pelo demandante em R$ 125.920.891,00 em cinco anos. Uma vez que foram utilizados medicamentos comparadores não disponíveis no SUS, adotados custos da ACU e a população elegível foi estimada com referências inadequadas, foi necessário refazer a AIO utilizando novos parâmetros. A nova análise resultou em um impacto orçamentário incremental de R$ 173.420.115,97 em cinco anos. A diferença de impacto orçamentário incremental em cinco anos pode ser justificada pelas incertezas dos custos, seleção dos medicamentos comparadores e estimativa da população elegível adotados pelo demandante.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 24/2024 esteve aberta durante o período de 18/04/2024 a 24/04/2024 e recebeu 22 inscrições. No relato, o participante mencionou que após a realização de um transplante de rim, teve a ativação do CMV. Iniciou o tratamento com o ganciclovir, mas continuou apresentando reativação do vírus por diversas vezes consecutivas. Assim, a alternativa indicada por sua equipe médica foi o uso do maribavir. Por meio de seu plano de saúde, conseguiu acesso ao maribavir e utilizou o medicamento entre os meses de janeiro e março de 2024. Com o advento do maribavir, relatou que suas plaquetas, que estavam abaixo de 9.000, subiram para 70.000. O único evento adverso que percebeu foi um gosto metálico na boca, mas que passava após a administração do medicamento. Relatou que, por enquanto, não houve reativação do vírus após a introdução do maribavir, mas que seus médicos estudam iniciar o uso do valganciclovir de forma profilática.

Recomendação preliminar da Conitec: O Comitê de Medicamentos, em sua 131ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04/07/2024, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós-transplantes. Considerou-se as incertezas oriundas das evidências clínicas e das evidências econômicas apresentadas.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 59 foi realizada entre os dias 17/09/2024 e 7/10/2024, recebendo o total de 97 contribuições, das quais 96 (99%) foram favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS. Os participantes da consulta pública destacaram a efetividade e segurança da tecnologia. Além disso, consideraram que representaria uma ampliação necessária das alternativas terapêuticas vigentes com impacto significativo no custo-efetividade do sistema de saúde e na qualidade de vida dos usuários do SUS. Quanto aos aspectos positivos da tecnologia em avaliação, os participantes mencionaram a baixa toxicidade, menos eventos adversos, a desospitalização e a rápida remissão da viremia. Em relação aos aspectos negativos, o principal desafio apontado pelos respondentes foram o custo e o acesso. Em relação as outras tecnologias destacaram-se a efetividade do medicamento e controle da doença e ainda a facilidade na via de administração. Os aspectos negativos mais relatados foram os eventos adversos, a dificuldade na administração e o acesso. Foram recebidas, ao todo, 13 contribuições técnico-científicas, das quais 92,3% foram favoráveis à incorporação da tecnologia no SUS, enquanto uma contribuição (7,7%) foi desfavorável. Todos os 13 participantes anexaram documentos que foram analisados, contendo informações sobre infecção refratária por CMV, dados epidemiológicos e revisão da ACU. Algumas contribuições destacaram a eficácia do maribavir e enfatizaram a falta de alternativas terapêuticas incorporadas ao SUS para infecções refratárias por CMV. O fabricante também enviou uma contribuição acompanhada de anexo, justificando os apontamentos do Relatório e apresentando uma nova proposta de preço com um desconto de 28% em relação à submissão inicial. Além disso, foram realizadas adequações no modelo econômico, seguindo recomendações anteriores dos pareceristas, incluindo a exclusão do medicamento foscarnet e a redução do horizonte temporal para dez anos. A nova avaliação econômica resultou em uma RCEI de R$ 121.606,06/QALY. A nova

análise de sensibilidade probabilística demonstrou que metade das simulações excederam o limiar de custo-efetividade. Um novo modelo de impacto orçamentário foi apresentado considerando a nova proposta de preço, e o valor incremental em cinco anos variou de R$ 5.098.320 no primeiro ano a R$ 21.700.967 no quinto ano. A partir da nova proposta de preço e utilizando o modelo econômico proposto pelo parecerista, a RCEI final foi de R$ 320.444,03 por *clearance* de viremia. O impacto orçamentário incremental variou entre R$ 5.817.287,97 no primeiro ano a R$ 44.044.493,00 ao final do quinto ano.

Nova proposta de preço: Durante a consulta pública número 59/2024, foi apresentada uma nova proposta. Em comparação com a submissão inicial, cujo preço era de R$ 19.526,64 para a apresentação de 200 mg (caixa com 28 unidades) e R$ 39.053,28 para a apresentação de 200 mg (caixa com 56 unidades), foi oferecido um desconto de 28%. Assim, o preço final passou a ser de R$ 13.972,00 para a caixa com 28 unidades e R$ 27.944,00 para a caixa com 56 unidades.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, em sua 135ª Reunião Ordinária, realizada no dia 7/11/2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do maribavir para o tratamento do CMV refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós-transplante, conforme o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Considerou-se a complexidade dos transplantes e dos seus desfechos, os benefícios clínicos do maribavir, a toxicidade dos antirretrovirais atualmente disponíveis para o tratamento da infecção ou da doença do CMV refratário e a nova proposta de preço apresentada pelo demandante, com expectativas que se estenda para todos os entes da federação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 943/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós transplantes, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União número 247, Seção 1, página 295, em 24 de dezembro de 2024.

Compêndio Econômico	
Preço CMED*	Apresentação Caixa com 28 comprimidos • R$ 21.281,24 (PMVG 18%) Apresentação Caixa com 56 comprimidos • R$ 42.562,46 (PMVG 18%)
Preço final proposto para incorporação**	Apresentação Caixa com 28 comprimidos • R$ 13.972,00 Apresentação Caixa com 56 comprimidos • R$ 27.944,00
Desconto sobre o preço CMED	35%
Custo do tratamento de 57 dias por paciente	R$ 113.772,00
RCEI final	R$ 320.444,03 por *clearance* de viremia
População estimada	84 pacientes no 1º ano e 397 pacientes no 5º ano
Impacto orçamentário	R$ 5.817.287,97 no 1º ano e R$ 120.545.497,81 em 5 anos

*Lista de preços de medicamentos – Preço Máximo de Venda ao Governo com ICMS de 18% (PMVG 18%) da Câmara de Regulação de Medicamento (CMED) – com data da pesquisa em março de 2024. **Referente a nova proposta de preço apresentada na CP 59/2024.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O Citomegalovírus (CMV) é um β-herpesvírus ubíquo que infecta a grande maioria da população[1]. Em um hospedeiro saudável imunocompetente, a infecção primária por CMV geralmente é assintomática. No entanto, também pode se apresentar como uma doença febril não específica ou uma síndrome semelhante à mononucleose infecciosa, caracterizada por febre, linfadenopatia e linfocitose. Após um curso autolimitado, o CMV estabelece latência em uma ampla variedade de células, incluindo células endoteliais, epiteliais, musculares lisas e fibroblastos, onde o vírus pode se multiplicar[2].

O CMV é adquirido mais comumente no início da vida, da infância até o início da idade adulta, por meio da exposição à saliva, lágrimas, urina, fezes, leite materno, sêmen e outras secreções corporais de indivíduos infectados[2]. Uma pesquisa nos Estados Unidos relatou uma taxa geral de soroprevalência de CMV de 50,4%. A prevalência aumenta com a idade. Em crianças de 1 a 5 anos está próxima de 20,7%, podendo chegar a 100% em adultos mais velhos nos países em desenvolvimento. A taxa de soroprevalência varia amplamente com (a) localização geográfica, com taxas mais altas em países em desenvolvimento; (b) idade, com a taxa aumentando com o avanço da idade; e (c) status socioeconômico, com maior soroprevalência em populações economicamente desfavorecidas[3]. Estudos brasileiros apresentam dados de soroprevalência que variam de 81% a 90% na população entre 15 e 45 anos de idade [4].

Embora seja assintomática na maioria dos indivíduos imunocompetentes, a infecção por CMV tem sido reconhecida como importante causa de morbidade e mortalidade em hospedeiros imunocomprometidos, como pessoas vivendo com HIV ou síndrome da imunodeficiência adquirida (PVHA) e receptores de transplantes de órgãos sólidos (TOS) e de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) [5]. A apresentação clínica da infecção pelo CMV é, portanto, altamente influenciada pela aptidão imunológica do hospedeiro. Sua reativação em hospedeiros saudáveis e imunocompetentes, que ocorre intermitentemente ao longo da vida, desencadeia uma memória imunológica que leva ao controle eficaz da replicação viral. Por outro lado, a perda de células T CD4+ e CD8+ específicas para o CMV no hospedeiro imunocomprometido pode permitir a replicação viral descontrolada, levando posteriormente à doença clínica [2].

Para pacientes receptores de transplantes, a literatura recomenda o uso de definições padronizadas de infecção e doença pelo CMV. De acordo com a padronização, a infecção ativa por CMV pode ser definida por presença de replicação viral em tecido, sangue ou outros fluidos corporais, independentemente da sintomatologia. A infecção latente ocorre quando o vírus persiste em estado latente, principalmente em células da linhagem mieloide, e emprega vários mecanismos para escapar do sistema imunológico e sobreviver. A doença pelo CMV é a infecção que é acompanhada por sinais e sintomas clínicos. A doença é categorizada em (a) síndrome pelo CMV, que tipicamente se manifesta como febre, mal-estar, linfocitose atípica, leucopenia ou neutropenia, trombocitopenia e elevação das transaminases hepáticas, e (b) doença invasiva pelo CMV em órgão terminal (por exemplo, doença gastrointestinal, pneumonite, hepatite, nefrite, miocardite, pancreatite, encefalite, retinite e outras). O quadro clínico mais comum no hospedeiro transplantado é uma síndrome viral[1,6].

Apesar das estratégias de prevenção atualmente utilizadas, que diminuem o risco de doença pelo CMV, ela pode atingir até 50% dos pacientes de alto risco com transplante de órgãos sólidos (doador CMV-soropositivo/receptor CMV-soronegativo, D+/R−) e 17% dos receptores CMV-soropositivos (R+)[7]. Os receptores podem desenvolver tanto infecção primária quanto secundária e a doença correspondente. A infecção primária ocorre quando um indivíduo soronegativo para CMV (R-) recebe um aloenxerto de um doador soropositivo para CMV (D+). A secundária pode ocorrer em receptores soropositivos para CMV (R+), por reativação do CMV latente endógeno no receptor ou superinfecção com CMV transmitido por transplante[2].

O uso de medicamentos imunossupressores para tratar ou prevenir a doença do enxerto contra o hospedeiro após TCTH aumenta o risco de doença pelo CMV, e os receptores alogênicos possuem maior risco de desenvolver a doença em comparação com os receptores de autólogos. Assim como nos receptores de TOS, o CMV pode causar tanto uma doença primária quanto secundária, que é fruto de reativação em pacientes que recebem TCTH[2].

O tratamento eficaz da infecção ativa ou doença por CMV e o uso de estratégias preventivas requerem um diagnóstico preciso e precoce em pacientes transplantados. Para tal, métodos rápidos devem ser utilizados. Os testes atualmente disponíveis na prática clínica para monitorizar a infecção ativa por CMV são a antigenemia pp65, que detecta a presença da fosfoproteína pp65 nos leucócitos do sangue periférico, e a detecção de DNA viral por reação em cadeia da polimerase (PCR). As recomendações ditam que tanto a antigenemia como os ensaios quantitativos de PCR (qPCR) podem ser utilizados para monitorizar a replicação viral e a resposta à

terapia antiviral. A escolha do método depende basicamente da disponibilidade de pessoal e recursos econômicos nas instituições de saúde em questão[8].

Apesar da existência de medicamentos anti-CMV disponíveis no mercado, a infecção por CMV pode não responder adequadamente ao tratamento. Essa falta de resposta tem sido chamada de "CMV resistente/refratário". A infecção refratária pode ser definida por viremia pelo CMV que aumenta após pelo menos duas semanas de terapia antiviral em doses adequadas, recomendadas pelos fabricantes. O aumento nos níveis de DNA viral no sangue ou soro deve ser superior a 1 $\log_{10}$ no período compreendido entre o pico de carga viral da primeira semana e o pico de carga viral após pelo menos duas semanas de tratamento, com exames realizados em um mesmo laboratório. A infecção resistente pode ser definida por uma alteração genética viral que diminui a susceptibilidade a um ou mais medicamentos antivirais. A alteração geralmente ocorre nos genes que participam do metabolismo de medicamentos antivirais (por exemplo, fosforilação mediada por UL97 do ganciclovir), no alvo do medicamento antiviral (por exemplo, UL54, UL97, UL56/89/51), ou na compensação da inibição antiviral da função biológica (por exemplo, UL27)[9]. A infecção resistente ocorre com maior frequência em receptores de órgãos sólidos do que receptores de TCTH, possivelmente devido ao tipo de órgão transplantado, aos protocolos de imunossupressão e a diferentes estratégias preventivas, incluindo uma duração mais longa de profilaxia antiviral em alguns casos[10].

Infecções por CMV resistentes, em receptores de TOS e receptores de TCTH, estão associadas a alta morbidade e mortalidade[9]. O reconhecimento dos fatores de risco para o desenvolvimento de infecção por CMV refratária/resistente pode possibilitar o diagnóstico precoce e o manejo da resistência antiviral. Em relação aos TOS, o grupo de maior risco para infecção por CMV resistente é o de combinação de um doador soropositivo para CMV e um receptor soronegativo. Outros fatores de risco incluem o tipo de órgão transplantado (os receptores de transplante de pulmão apresentam maior risco), doses mais baixas ou maior duração da profilaxia com valganciclovir ou ganciclovir, picos de carga viral de CMV e intensidade da imunossupressão[9].

A incidência de infecção por CMV em pacientes pós-transplantes varia de acordo com o tipo de transplante (Tabela 1).

Tabela 1. Incidência de infecção por CMV pós-transplante de acordo com o tipo de transplante.

Tipo de transplante	Incidência de infecção por CMV pós-transplante
TCTH Alogênico	79,7%[11]
Pulmão	71,0%[12]
Rim	41,9%[13]
Pâncreas Rim	34%[14]
Fígado	16,7%[15]
Pâncreas	16,5%[16]
Coração	11,9%[17]
TCTH Autólogo	2,9%[18]

Ademais, existem também diferenças na incidência de infecções refratárias/resistentes ao tratamento do CMV em diferentes populações. Hantz *et al.* (2010)[19] conduziram um estudo de coorte com pacientes receptores de TOS e de TCTH com objetivo de avaliar a resistência aos medicamentos utilizados no tratamento de infecções por CMV. De acordo com o estudo, 10,7% dos pacientes apresentaram resistência, sendo 11,5% receptores de órgãos sólidos e 6,8% receptores de TCTH[19].

4.2. Tratamento recomendado

Dada a alta frequência de infecção primária por CMV e reativação em pacientes pós-transplantes, estratégias de prevenção são de grande importância, pois aumentam o sucesso clínico e os resultados do transplante. Nesse contexto, a profilaxia e a terapia preemptiva são as principais abordagens para prevenção[20]. Ambas as opções são eficazes na prevenção e não há consenso sobre qual é a melhor, mas há uma tendência favorável à profilaxia em pacientes D+/R-[6].

A profilaxia é a administração de medicamentos antivirais a todos os pacientes (profilaxia universal) ou a um subgrupo de pacientes com maior risco de replicação viral (profilaxia específica) por um período pré-determinado após o transplante. Embora não tenha sido alcançado consenso quanto ao período de utilização do antiviral, a profilaxia é geralmente realizada por 3 a 6 meses após o transplante. Os antivirais utilizados são o ganciclovir (intravenoso e/ou oral) e o valganciclovir. Alternativamente, pode ser utilizado valaciclovir oral. Já o objetivo da terapia preemptiva é realizar uma abordagem que possibilita o controle precoce da replicação viral, antes do desenvolvimento da doença por CMV. Para tal, é realizado o acompanhamento laboratorial regular para detecção de replicação viral. Quando a replicação viral está acima de um limite pré-determinado, o tratamento antiviral é iniciado para prevenir o aparecimento de doença clínica (daí o termo “preemptivo”, também chamado de “pré-sintomático”). Não existe um valor padrão de carga viral para

indicação de tratamento preemptivo, portanto, cada centro transplantador geralmente estabelece esse limite. As vantagens da terapia preemptiva incluem menor custo e o fato de evitar o uso de medicamentos em um paciente que efetivamente não necessita deles. Contudo, a terapia exige uma complexa logística de coleta de sangue, necessidade de apoio laboratorial e gera custos com os testes realizados[6,20].

Para monitorar a infecção por CMV, estão disponíveis no SUS os procedimentos diagnósticos de sorologia, como a pesquisa de anticorpos IgG (02.02.03.074-1) e IgM (02.02.03.085-7) para citomegalovírus. No entanto, a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS não inclui códigos para os testes diagnósticos de antigenemia pp65 e RT-PCR para identificação e quantificação de CMV[21]. Os testes de antigenemia pp65 e RT-PCR podem ser úteis para identificar indivíduos com possível resistência ou refratariedade ao tratamento prévio, tornando-os elegíveis para o tratamento com maribavir. Portanto, é importante avaliar a pertinência da inclusão desses testes diagnósticos no SUS para uma possível incorporação do maribavir.

Em casos graves de doença por CMV, especialmente quando há risco de vida ou de perda de visão, podem ser feitas alterações empíricas na terapia se houver suspeita de resistência ao medicamento, enquanto aguardam-se os resultados dos testes de resistência genotípica do vírus. No entanto, apenas uma pequena proporção dos casos com suspeita clínica de resistência aos medicamentos é confirmada por meio de testes genotípicos[20].

A monitorização terapêutica dos medicamentos antivirais pode ser útil no ajuste das doses para manter os níveis eficazes dos medicamentos e minimizar a toxicidade [20]. Além disso, a terapia imunossupressora deve ser reduzida à menor quantidade viável, para evitar as infecções oportunistas e interações medicamentosas. A monitorização da terapia imunossupressora é disponível no SUS, conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1. Códigos SIGTAP para monitorização da terapia imunossupressora

Procedimento	Código
DOSAGEM DE CICLOSPORINA (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	05.01.08.003-1
DOSAGEM DE SIROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	05.01.08.004-0
DOSAGEM DE TACROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	05.01.08.005-8
DOSAGEM DE EVEROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	05.01.08.010-4

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS[21].

Para situações de refratariedade/resistência, é recomendada a utilização de ganciclovir em doses de até 10 mg/kg a cada 12 horas, o dobro da dose usual do medicamento. Caso o teste genotípico aponte resistência ao ganciclovir, a mudança para foscarnet é recomendada. A terapia de resgate com foscarnet é frequentemente bem-sucedida, pelo menos inicialmente, mas as toxicidades metabólicas e renais podem prejudicar eventuais resultados do tratamento[20].

Atualmente, não existem protocolos e diretrizes nacionais que orientem o manejo de citomegalovírus refratário (com ou sem resistência) em pacientes adultos pós-transplantes. Os tratamentos desta condição clínica são conduzidos a critério da clínica médica e em acordo com os protocolos institucionais, sendo que algumas secretarias de saúde disponibilizam ganciclovir para esta indicação de forma local[22–24].

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Maribavir é um medicamento registrado no Brasil sob o nome comercial de LIVTENCITY®. O medicamento é fabricado pela empresa Catalent CTS LLC e importado pela Takeda Pharma Ltda. De acordo com a bula do fabricante, o medicamento é indicado para o tratamento de adultos após transplante com infecção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) refratária, com ou sem resistência, a uma ou mais terapias prévias[25].

O maribavir possui como mecanismo de ação a inibição competitiva da enzima pUL97 do CMV. A enzima é uma proteína serina-treonina quinase que fosforila substratos importantes para a replicação viral. O fármaco se liga ao sítio de ligação de adenosina trifosfato (ATP) da pUL97 e inibe competitivamente o ATP, impedindo assim a fosforilação necessária para a replicação e encapsulamento do DNA do CMV e saída nuclear das cápsides virais[26]. O Quadro 2 apresenta a ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Maribavir
Nome comercial	LIVTENCITY®
Apresentação	Comprimidos revestidos de 200 mg (embalagem com 28 ou 56 comprimidos)
Detentor do registro	Takeda Pharma LTDA
Fabricante	CATALENT CTS, LLC (EUA)
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de infecção e/ou doença por citomegalovírus que são refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapias anteriores em pacientes adultos que foram submetidos a um transplante de células-tronco hematopoiéticas ou transplante de órgãos sólidos
Indicação proposta	Tratamento de citomegalovírus refratário (com ou sem resistência) em pacientes adultos pós-transplantes
Posologia e Forma de Administração	400 mg (dois comprimidos de 200 mg) duas vezes ao dia, resultando em uma dose diária de 800 mg durante oito semanas. A duração do tratamento pode precisar ser individualizada com base nas características clínicas de cada paciente.

Fonte: Anvisa Consultas[27].

Contraindicações: O medicamento é contraindicado para pessoas com hipersensibilidade ao maribavir ou a quaisquer excipientes da composição[25].

Cuidados e Precauções: Pode ocorrer falha virológica durante e após o tratamento com o maribavir, e deve-se monitorar os níveis de DNA de CMV e mutações de resistência em paciente que não respondem ao tratamento. O tratamento deve ser descontinuado mediante detecção de mutação de resistência ao princípio ativo. O medicamento não foi estudado em pacientes com infecção por CMV no Sistema Nervoso Central (SNC) e, com base em dados não-clínicos, não é esperado que o maribavir seja eficaz no tratamento de infecções no SNC. O medicamento apresenta potencial para aumentar a concentração de alguns imunossupressores (incluindo tacrolimo, ciclosporina, sirolimo e everolimo), portanto, os níveis plasmáticos destes medicamentos devem ser monitorados e as doses ajustadas, conforme necessário. O maribavir pode apresentar interações medicamentosas, o que pode resultar em possíveis eventos adversos ou redução do efeito terapêutico, portanto, deve-se consultar a bula para prevenir ou controlar as interações. Não existem dados de segurança sobre o uso de maribavir em mulheres grávidas e, durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar, seu uso não é recomendado. A presença de maribavir ou metabólitos no leite humano não é conhecida, portanto, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento. Em modelos animais não foram observados efeitos do medicamento sobre a fertilidade. Entretanto, não foram conduzidos estudos de fertilidade em humanos[25].

Eventos adversos (EA): As reações adversas mais comuns foram alteração no paladar, náuseas, diarreia, vômitos e fadiga, que ocorreram em ao menos 10% dos indivíduos do estudo clínico. Os EAs graves mais frequentes foram diarreia (2%), além da náusea, diminuição de peso, fadiga, aumento da concentração de imunossupressor e vômitos, que ocorreram em menos de 1% da amostra[25].

5.1. Preço proposto para incorporação

A lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)[28] de março de 2024 apresenta o Preço de Fábrica (PF) e O Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) do maribavir 200 mg. Os valores variam conforme quantidade de comprimidos por frasco e por alíquotas de impostos. O demandante apresentou preços com desconto de 28% em relação ao PF 18% e desconto de 8% em relação ao PMVG 18%.

Os preços em reais (R$) podem ser conferidos no Quadro 3.

Quadro 3. Preços da tecnologia na CMED e proposto pelo demandante.

Apresentação	Preço PF 0%	Preço PMVG 0%	Preço PF 18%	Preço PMVG 18%	Valor sugerido pelo demandante na submissão
LIVTENCITY® (maribavir) 200 mg comprimido revestido – caixa com 28 comprimidos	R$ 21.642,31	R$ 16.982,72	R$ 27.120,22	R$ 21.281,24	R$ 19.526,64[3]
LIVTENCITY® (maribavir) 200 mg comprimido revestido – caixa com 56 comprimidos	R$ 43.284,61	R$ 33.965,43	R$ 54.240,42	R$ 42.562,46	R$ 39.053,28[3]

[1] Lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) março de 2024[28].
[2] Preços apresentados no dossiê do demandante.
[3] Preço equivalente à redução de 28% em relação ao Preço de fábrica (18%) e redução de 8% em relação ao Preço Máximo de Venda ao Governo (18%).

Até o momento de elaboração deste Relatório, não foram identificadas compras públicas praticadas para aquisição de maribavir 200 mg, conforme consulta realizada no Banco de Preços em Saúde[29] em 19/05/2024.

5.2. Custos do tratamento

Atualmente, não existem diretrizes terapêuticas e indicações que padronizem tratamento da doença por CMV na população proposta nesse Relatório. Entretanto, o medicamento ganciclovir intravenoso é disponibilizado por algumas Secretarias de Saúde como medicamento do componente estratégico local[22–24] e, na bula consta a sua utilização para tratamento da retinite por CMV, uma doença de órgão-alvo ocasionada pelo CMV. O valganciclovir não possui indicação terapêutica em bula para o tratamento da doença por CMV, dessa forma, foi estimado o custo do tratamento somente com o ganciclovir.

Os custos dos tratamentos da doença por CMV com maribavir e com a alternativa terapêutica, ganciclovir, são apresentados no Quadro 4.

Quadro 4. Custos para tratamento da doença por CMV com ganciclovir e maribavir

Fase do tratamento	Esquema posológico e duração média	Custo total
Ganciclovir		
Indução	5mg/kg, 2x ao dia, por 18 dias	R$ 6.215,04
Manutenção	5mg/kg, 1x ao dia, por 31 dias	R$ 5.014,87
Custo total do tratamento da doença com ganciclovir		R$ 11.229,91
Maribavir[a]		
Esquema posológico	400 mg, 2x ao dia, por 57 dias	R$ 159.002,64

Custo total do tratamento da doença com maribavir	R$ 159.002,64

[a]Custo do tratamento na submissão inicial
Fonte: Elaboração própria.

O cálculo do custo por tratamento do maribavir considerou o esquema posológico descrito em maribavir bula (400 mg duas vezes ao dia)[25] e o tempo de tratamento (57 dias) foi extraído do estudo pivotal conduzido por Avery *et al*., 2022[30] (Quadro 5).

Os custos do tratamento com ganciclovir foram calculados considerando o esquema posológico e o tempo de indução médio previsto em bula (5 mg/kg, duas vezes ao dia, entre 14 e 21 dias) para tratamento da retinite por CMV. O esquema posológico e o tempo de duração da fase de manutenção do tratamento (5 mg/kg, uma vez ao dia, por 31 dias) foram extraídos do ECR comparativo entre ganciclovir e valganciclovir descrito por Asberg et al. (2007)[31] (Quadro 4). Os custos do tratamento com ganciclovir incluem os custos de internação na fase de indução e custos de administração na fase de manutenção, e os valores diários foram obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP) (Quadro 5. Parâmetros aplicados no cálculo de custos do tratamento da doença por CMV). O custo do medicamento ganciclovir 1mg/mL em bolsa de 250 mL foi obtido no Banco de Preços em Saúde (BPS) por meio da consulta no período de 19/12/2022 a 19/06/2024 (Quadro 5).

Quadro 5. Parâmetros aplicados no cálculo de custos do tratamento da doença por CMV

Parâmetro	Valor	Referência
Preço ganciclovir (bolsa 250mg)	R$80,57	BPS[32]
Preço maribavir (comprimido)	R$697,38	Valor proposto pelo demandante na submissão
Tempo indução ganciclovir em dias (tratamento)	18,00	Bula[33]
Tempo manutenção ganciclovir em dias (tratamento)	31,00	Asberg et al., 2007[31].
Tempo de tratamento com maribavir em dias	57,00	Avery et al., 2022[30]
Custo diário internação	23,00	SIGTAP
Custo diário administração	0,63	SIGTAP

Fonte: Elaboração própria.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a pergunta de pesquisa para condução da busca e seleção de evidências, conforme estrutura PICOS na Figura 1.

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

Fonte: dossiê do demandante.

Figura 1. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "*outcomes*" [desfecho], tipo de estudo) elaborada pelo demandante.

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

O demandante conduziu uma busca sistematizada, baseada na estrutura PICOS acima, nas bases de dados CENTRAL via Cochrane Library, MEDLINE via PubMed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

A revisão de literatura conduzida pelo demandante identificou dois estudos que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos, sendo um ECR fase 2 e um ECR fase 3 do Maribavir (Quadro 6).

Quadro 6. 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**
Papanicolaou et al. (2018)[34]		X – Sem comparador
Avery et al. (2022)[30]	X	

Fonte: Elaboração própria.

Avaliando a estratégia PICOS elaborada pelo demandante, cabe destacar os critérios de inclusão utilizados para a comparação do maribavir. A utilização de comparadores que não possuem registro no Brasil é um fator limitante para a análise do cenário no país. Além disso, não foi estabelecido que estudos sem comparadores seriam incluídos, mas foi incluído um ECR de fase 2, ensaio de escalonamento de doses sem comparadores.

6.2. Nova busca de evidências

Uma nova busca na literatura foi conduzida pelos pareceristas com o objetivo de identificar evidências complementares. Considerou-se necessário elaborar uma estrutura PICOS diferente da proposta pelo demandante, de modo a alterar os comparadores, os desfechos e os tipos de estudos (Tabela *2*).

Na nova busca foram considerados como comparadores outros antivirais, como ganciclovir ou valganciclovir, além do placebo. O medicamento foscarnet não foi considerado um comparador adequado, visto que não há autorização de comercialização no Brasil pela Anvisa. Os desfechos foram alterados de acordo com o grau de relevância para avaliação de efeitos clínicos significativos, em primários e secundários. Além de ECRs e RS, foi considerado adequado incluir estudos de coorte, com o objetivo de identificar possíveis evidências de efetividade do medicamento.

Tabela 2. Nova pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "*outcomes*" [desfecho], tipo de estudo) elaborada pelo parecerista.

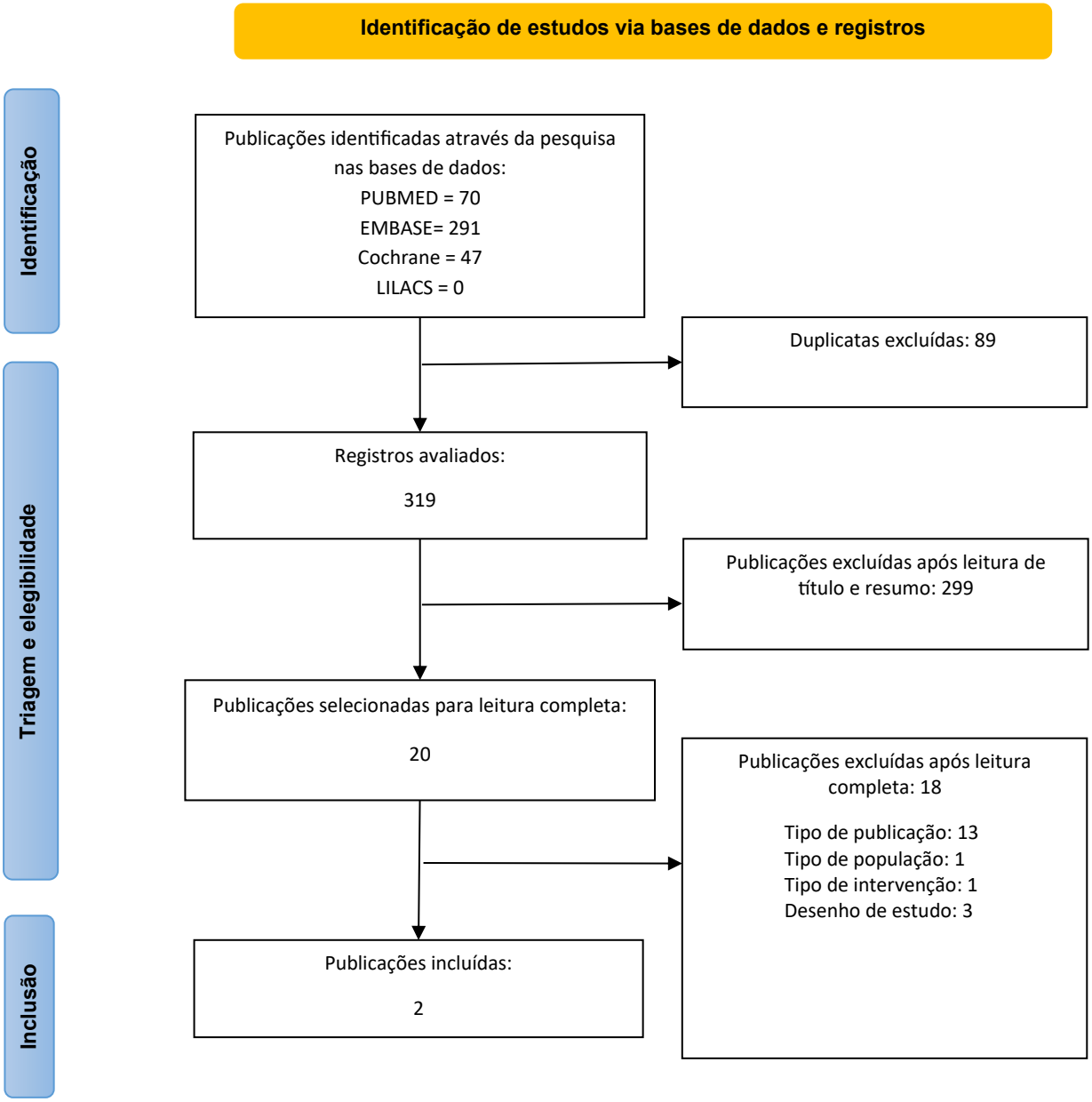
População	Adultos pós-transplante com CMV refratários (com ou sem resistência) a tratamentos previamente utilizados
Intervenção (tecnologia)	Maribavir
Comparador	Tratamento com outros antivirais ou placebo
Desfechos (*Outcomes*)	Primários: – Taxa de mortalidade – Taxa de hospitalizações por doença ou fatores relacionados ao CMV – Perda do enxerto – Eventos adversos graves Secundários: – *Clearance* de viremia com controle de sintomas – *Clearance* de viremia
Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS), ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais de coorte.

Fonte: Elaboração própria.

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

A partir da pergunta PICOS elaborada foi conduzida uma busca sistematizada em 14/03/2024 nas bases de dados consideradas pelo demandante e foi acrescentada a base EMBASE. Foram elaboradas novas estratégias de busca adequadas para cada base de dados, registradas no Apêndice 1. Foram incluídos estudos publicados em português ou inglês. Não foram estabelecidos critérios de exclusão temporais.

O processo de seleção foi conduzido por dois revisores independentes, de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos, e as divergências foram resolvidas por acordo entre ambos os revisores. As estratégias de busca identificaram 408 registros e, após a exclusão de duplicatas, foram selecionados 319 estudos. Na primeira fase foram avaliados títulos e resumos, sendo excluídos 299 estudos que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Para leitura completa, foram selecionados 21 artigos, sendo excluídos 18. Ao final da seleção, três estudos foram incluídos. O fluxograma de seleção pode ser visualizado na Figura 2.



Fonte: Adaptado de PRISMA 2020[35].

Figura 2. Fluxograma de seleção da atualização da busca de evidências.

6.3. Descrição dos estudos incluídos

O estudo SOLSTICE foi relatado por Avery e colaboradores (2022)[30] e identificado no *Clinical Trials* pelo registro NCT02931539[36]. O estudo é um ECR de fase 3, aberto e multicêntrico. Esse estudo teve o objetivo de analisar, em uma amostra de pessoas com idade igual ou superior a 12 anos, com TOS ou TCTH e que são refratárias ou resistentes ao tratamento da infecção por CMV com outros antivirais. A eficácia do maribavir foi comparada a outro tratamento atribuído pelo investigador (TAI), sendo ele ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir. Foram recrutados 352

indivíduos que foram alocados nos grupos pela randomização 2:1, em que 235 participantes receberam maribavir 400 mg, duas vezes ao dia, e o restante no grupo TAI. Quanto ao horizonte temporal, o ensaio durou 20 semanas, sendo a fase de tratamento correspondente a oito semanas e a de acompanhamento, 12 semanas. Os indivíduos alocados inicialmente no grupo comparador (TAI) poderiam ter a intervenção trocada para maribavir em uma etapa de braço de resgate. Essa troca ocorreu entre a terceira e a sétima semana de tratamento, apenas para participantes do grupo TAI que cumprissem de um a três critérios específicos de falha terapêutica. No total, 22 (18,8%) dos 117 participantes randomizados para o grupo TAI entraram no grupo maribavir. Os dados desses indivíduos foram avaliados após oito semanas de permanência no braço de resgate (Quadro 7).

Hirji e colaboradores (2023)[37] conduziram uma análise exploratória do uso de recursos de saúde dos participantes do estudo SOLSTICE. Foram comparados entre os dois grupos (maribavir e TAI) as taxas de admissões hospitalares (em leitos comuns ou de unidade de terapia intensiva) e a duração da internação, tanto na fase de tratamento (oito semanas) quanto na fase de seguimento (12 semanas) (Quadro 7).

Quadro 7. Descrição dos estudos incluídos.

Autor, ano	Tipo de estudo	N° de participantes	Tempo do estudo	Terapia prévia – refratária ou resistente	Intervenção	Comparador
Avery et al. (2022)[30]	ECR fase 3 (SOLSTICE)	Total: 352 Maribavir: 235 Comparador: 117	20 semanas	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir	Maribavir 400 mg 2x/dia por 8 semanas	Monoterapia ou associação de ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir (TAI) por 8 semanas
Hirji et al. (2023)[37]	Análise exploratória do SOLSTICE					

Legenda: Ensaio clínico randomizado (ECR), tratamento atribuído pelo investigador (TAI).
Fonte: Elaboração própria.

6.4. Efeitos desejáveis da tecnologia

6.4.1. Desfechos secundários

Clearance de viremia e controle de sintomas

Avery *et al.* (2022)[30] reportaram o desfecho composto de redução dos níveis de DNA de CMV inferior a 137 UI/mL (abaixo do limite de quantificação), *clearance* de viremia, e controle dos sintomas na semana 8, mantendo até a semana 16. O controle dos sintomas foi definido como a melhora ou resolução da doença por CMV para os pacientes sintomáticos no *baseline* ou como a ausência de desenvolvimento da doença de CMV para os pacientes assintomáticos no *baseline*. Este desfecho foi observado em 18,7% no grupo maribavir em

comparação a 10,3% do grupo controle. A diferença ajustada média foi de 9,5% (IC de 95%: 2,02 a 16,88), com valor de p = 0,01.

Clearance de viremia

O *clearance* de viremia é definido como a contagem da carga viral no plasma sanguíneo inferior a um valor de referência estabelecido (< 137 IU/mL).

Avery *et al.* (2022)[30] reportaram a avaliação dos níveis de DNA de CMV inferior a 137 IU/mL em oito semanas. Os resultados indicam que houve *clearance* de viremia em 55,7% dos indivíduos do grupo com maribavir e 23,9% no grupo controle. A diferença ajustada média foi de 32,8% (IC de 95%: 22,8 a 42,74), com valor de p < 0,001.

6.5. Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.5.1. Desfechos primários

Taxa de mortalidade global

Avery *et al.* (2022)[30] reportaram a taxa de mortalidade por todas as causas em 20 semanas. No grupo maribavir a taxa foi de 11,5%, sendo quatro (1,7%) relacionadas à doença por CMV. No grupo comparador a taxa foi de 11,1%, sendo quatro (3,4%) relacionadas à doença por CMV. Os autores não avaliaram os resultados quanto à diferença estatística entre os grupos e por medidas de associação.

Taxa de hospitalizações por doença ou fatores relacionados ao CMV

Hirji *et al.* (2023)[38] relataram que no período de 20 semanas, o grupo maribavir apresentou 16,2% de taxa de hospitalização relacionada à infecção/doença pelo CMV. No grupo TAI a taxa foi de 12,8%. Os autores não avaliaram os resultados quanto à diferença estatística entre os grupos e por medidas de associação.

Eventos adversos graves

Avery *et al.* (2022)[30] reportaram que foram registrados EA graves em 38,5% do grupo maribavir e 37,1% do grupo controle, além de serem identificados casos de morte e aumento sérico de imunossupressores. No grupo maribavir, houve uma morte súbita, possivelmente por arritmia cardíaca causada por interação medicamentosa, de acordo com os investigadores. No grupo comparador, um paciente morreu por neutropenia, pneumonia e tuberculose relacionada ao medicamento valganciclovir. Os níveis aumentados de imunossupressores no sangue foram observados em 21 pacientes

do grupo maribavir (9,0%) e em um paciente do grupo ganciclovir/valganciclovir (0,9%). Os autores não avaliaram os resultados quanto à diferença estatística entre os grupos e por medidas de associação.

6.6. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A ponderação entre os efeitos desejáveis e indesejáveis foi realizada em um cenário de incertezas, derivada de estudos avaliados majoritariamente com qualidade metodológica baixa e presença de alta variabilidade na certeza na evidência, através de desfechos com muito baixa a alta certeza na evidência.

O maribavir demonstrou reduzir a carga viral de CMV no sangue em comparação a outros antivirais. O medicamento também demonstrou benefício no desfecho composto de *clearance* de viremia combinado ao controle de sintomas, com diferença média de 9,5% (IC de 95%: 2,02 a 16,88) melhor que outros antivirais.

Por meio da análise, não foram observadas diferenças em desfechos importantes para a compreensão da evolução clínica dos indivíduos tratados, como os valores da taxa de mortalidade e eventos adversos graves. A mortalidade de outros agentes antivirais (11,1%) foi reportada no acompanhamento de 44 semanas e foi similar ao resultado de maribavir no mesmo tempo (11,5%)[30].

Em 20 semanas do ECR de fase 3, o maribavir apresentou mais hospitalizações por doença/fatores relacionados ao CMV (16,2%) do que outros antivirais (12,8%)[37]. Além disso, foi relatada a taxa de ocorrência de EA graves em aproximadamente 38% dos indivíduos tratados com maribavir, sendo esta taxa comparável à de outros antivirais, cerca de 37% [30]. Os autores não avaliaram os resultados quanto à diferença estatística entre os grupos e por medidas de associação.

Em linhas gerais, a avaliação indica que o maribavir apresenta benefícios em termos de desfechos secundários. No entanto, sua eficácia é percebida como limitada ou até mesmo desfavorável em relação aos desfechos primários, os quais são essenciais para compreender a progressão dos pacientes submetidos a essa intervenção terapêutica.

6.7. Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos relacionados ao ECR de fase 3 por desfechos foi realizada utilizando a ferramenta RoB 2.0[39] (Figura 3).

*TAI: Tratamento atribuído pelo investigador (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir).
Fonte: Elaboração própria.

Figura 3. Resultados da avaliação da qualidade metodológica pelo RoB 2.0.

O ECR de fase 3[36], SOLSTICE, foi penalizado na avaliação da qualidade metodológica no domínio 1, sobre o processo de randomização e cegamento do estudo. Apesar da randomização do estudo, a ausência de cegamento pode enviesar as análises, justificando o alto risco de viés para todas as publicações[30,37] que abordaram os dados do SOLSTICE.

6.8. Certeza geral das evidências (GRADE)

De acordo com os desfechos estabelecidos pela estratégia PICOS, a avaliação da certeza geral das evidências foi realizada por meio da ferramenta GRADE[40]. Devido à diferença de tempo de acompanhamento entre os ensaios clínicos, a avaliação da certeza da evidência foi realizada separadamente para cada desfecho de cada estudo incluído. O Quadro 8 apresenta os resultados da avaliação da certeza da evidência.

O desfecho de taxa de mortalidade descrito por Avery *et al.* (2022)[30] foi avaliado com o nível de evidência moderado. A qualidade metodológica do estudo foi previamente avaliada como alto risco de viés pela ferramenta Rob 2.0, no entanto, esse desfecho não foi influenciado pela ausência de cegamento ou randomização do estudo e não compromete o tópico de risco de viés da evidência final. Além disso, o critério evidências indiretas foi avaliado como grave, pois os resultados dos comparadores TAI não foram estratificados, logo, avalia-se indiretamente a evidência de cada subgrupo (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e cidofovir).

O *clearance* de viremia descritos por Avery et al. (2022)[30] foi avaliado com o nível de evidência moderado pelos mesmos motivos da avaliação da evidência indireta e a gravidade do risco de viés. Além disso, o desfecho de hospitalizações por doença/fatores relacionados ao CMV (Hirji *et al*., 2022)[37] também foi avaliado como moderado devido a avaliação grave para evidências indiretas, pois os resultados dos comparadores TAI não foram estratificados, logo, avalia-se indiretamente cada subgrupo.

A certeza da evidência foi considerada baixa para o desfecho de *clearance* de viremia e controle dos sintomas, também descrito por Avery *et al.* (2022)[30], pelos mesmos motivos descritos para o desfecho taxa de mortalidade. Adicionalmente para esse mesmo desfecho, o domínio imprecisão foi considerado grave pois os resultados apresentaram um intervalo de confiança com alta variabilidade.

O desfecho de eventos adversos graves, descrito por Avery *et al.* (2022)[30], foi avaliado em baixo nível de evidência, influenciado pelo alto risco de viés da qualidade metodológica previamente avaliada pela ferramenta Rob 2.0. Diferentemente do desfecho de taxa de mortalidade, esse desfecho é passível de influência pela ausência de cegamento ou randomização do estudo e compromete o tópico de risco de viés da evidência final. Além disso, o critério evidências indiretas foi avaliado como grave, pois os resultados dos comparadores TAI não foram estratificados, logo, avalia-se indiretamente a evidência de cada subgrupo (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e cidofovir).

Quadro 8. Resultados da avaliação da certeza da evidência.

Avaliação de certeza							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Maribavir	Outros antivirais ou nenhum comparador	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Avery[30] - Taxa de mortalidade (seguimento: média 20 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave[a]	não grave	nenhum	11,5% maribavir e 11,1% TAI.				⊕⊕⊕◯ Moderada	CRÍTICO
Avery[30] - *clearance* de viremia + controle de sintomas (seguimento: variação 8 semanas para 16 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave[a]	grave[b]	nenhum	Maribavir n = 235 (18,7%) Controle n = 117 (10,3%) diferença média ajustada = 9,5% (IC95: 2,02 a 16,88), p=0,01.				⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Avery[30] - evento adverso grave (seguimento: variação 1 dias para 20 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[c]	não grave	grave[a]	não grave	nenhum	Qualquer TESAE Maribavir: 90/234 (38,5%) Comparador: 43/117 (37,1)				⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Avery[30] - *clearance* de viremia (seguimento: média 8 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave[a]	não grave	nenhum	Maribavir: 55,7% [131/235] Controle: 23,9% [28/117] Diferença ajustada (IC95): 32,8% (22,8 a 42,74), p<0,001				⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE

Hirji[37] - hospitalizações por doença/fatores relacionados ao CMV (seguimento: variação 8 semanas para 20 semanas)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave[a]	não grave[d]	nenhum	20 semanas maribavir: 16,2% TAI: 12,8%	⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confiança.

Explicações

a. O resultado do TAI não é estratificado, logo, avalia-se indiretamente a evidência de cada subgrupo (GAN, VALGAN, FOSC e CIDO).

b. Diferença ajustada média foi de 9,5% (IC95: 2,02 a 16,88), com valor de p=0,01.

c. O ECR de fase três, SOLSTICE, foi penalizado na avaliação da qualidade metodológica principalmente no domínio 1, que aborda sobre o processo de randomização. Apesar da randomização do estuo, a ausência de cegamento pode enviesar o restante das análises, justificando o alto risco de viés para todas as publicações que abordaram os dados do SOLSTICE.

d. Taxa anualizada de hospitalizações foi 34,8% (IRR: 0,65; IC 95%: 0,45–0,94; p = 0,021)

Fonte: Elaboração própria.

6.9. Evidências complementares

De modo complementar à pergunta de pesquisa deste Relatório, esta seção apresenta evidências adicionais da eficácia do maribavir sem comparação com outras intervenções. Embora os dados de eficácia, efetividade e segurança não comparativos não atendam aos critérios da pergunta de pesquisa, eles fornecem informações relevantes para a avaliação da incorporação dessa tecnologia no SUS. Durante a seleção, foi identificado um estudo observacional como continuação do acompanhamento dos participantes do ensaio clínico pivotal (SOLSTICE). Considerando que o Relatório inclui resultados comparativos entre maribavir e placebo por até 20 semanas, foi considerado adequado apresentar essas evidências adicionais para estimar os benefícios do maribavir em resultados de médio prazo (52 semanas).

Bassel e colaboradores (2023) [38] conduziram uma análise retrospectiva de prontuários de 109 indivíduos que receberam maribavir no estudo SOLSTICE. Durante 52 semanas foram avaliadas a sobrevida global, a taxa de mortalidade e as complicações relacionadas ao transplante. Os autores reportam apenas os resultados do grupo que recebeu maribavir, sem comparação com outros medicamentos ou ausência de intervenção. Não foi possível avaliar a qualidade metodológica do estudo, pois a diretriz de elaboração de parecer técnico científico não faz recomendações de ferramentas para avaliar a qualidade de estudos não comparativos. A seguir, são apresentadas as evidências encontradas neste estudo.

Taxa de mortalidade global

Bassel *et al.* (2023)[38] reportaram taxa de mortalidade em 12 meses para os pacientes tratados com maribavir durante o estudo de fase 3. A taxa foi de 15,6%, representando 4,4% entre os indivíduos com TOS e 34,1% dos indivíduos com TCTH.

Perda do enxerto

Bassel *et al.* (2023)[38] reportaram o acompanhamento de 12 meses do estudo SOLSTICE e constataram que nenhum enxerto foi perdido durante este período.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica do demandante

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade (ACU) a partir de um modelo de estados transicionais de Markov. O modelo tem por objetivo avaliar os custos e os benefícios de maribavir 200 mg, em comparação com outros

tratamentos antivirais, para a população adulta de pós-transplantados com infecção por CMV refratária, com ou sem resistência, a uma ou mais terapias prévias.

O Quadro 9 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[41].

Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Inadequado. Os valores de utilidade utilizados pelo demandante não estão disponíveis na literatura.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Terapias antivirais: ganciclovir, valganciclovir e foscarnet	Inadequado. O medicamento foscarnet não possui registro no Brasil. Logo, como comparadores registrados no país, a utilização de ganciclovir e valganciclovir é a mais adequada.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos (18+) pós-transplante com infecção ativa por citomegalovírus (CMV) refratária a terapias prévias (com recorrência e/ou ausência de *clearance* após tratamento em dosagem e tempo adequado)	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ)	Inadequado. Os valores de utilidade utilizados pelo demandante não estão disponíveis na literatura.
Horizonte temporal	40 anos	Inadequado. O modelo é dividido em duas fases. A primeira fase (78 semanas) considerado uso dos medicamentos. A segunda fase prolonga desnecessariamente o tempo de acompanhamento
Ciclo temporal	4 semanas	Adequado.
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos	Inadequado. Considerando que seria adequado manter apenas a primeira fase do modelo, de 78 semanas, não seria necessária a aplicação da taxa de desconto.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustado à qualidade (AVAQ)	Inadequado. Os valores de utilidade utilizados pelo demandante não estão disponíveis na literatura.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Razão de custo-utilidade incremental	Inadequado. Os valores de utilidade utilizados pelo demandante não estão disponíveis na literatura.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos médicos, incluindo custos de aquisição e administração de tratamentos, monitoramento e manejo da doença e/ou de eventos adversos	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R$)	Adequado
Método de modelagem	Cadeia de Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	O modelo assume que o paciente terá acompanhamento regular de viremia por um período (no cenário base considerado como 78 semanas), onde o status de CMV será verificado. Após a primeira fase, o	Inadequado. Deveria ser mantida apenas a primeira fase do modelo

	modelo considera a sobrevida dos indivíduos da coorte.	
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análises de sensibilidade determinística e probabilística, assim como análises de cenários, quando relevantes	Adequado

Fonte: Elaboração própria.

Descrição do modelo

O modelo de Markov apresentado pelo demandante considerou um horizonte temporal de 40 anos após o início do tratamento para CMV refratário ou resistente até a morte. Para os comparadores, considerou-se o tratamento atribuído pelo investigador (TAI): valganciclovir, ganciclovir e foscarnet.

A coorte simulada apresentou a média de idade para pacientes transplantados de 45 anos, conforme dados disponíveis no Datasus, e o peso, segundo as medidas antropométricas do IBGE, do sexo feminino de 65,1 ± 0,3 kg e sexo masculino de 74,6 ± 0,3 kg. Já os dados de proporção de órgãos transplantados foram ajustados de acordo com o Relatório de Transplantes Realizados (Brasil) em 2022[42], publicado pelo Sistema Nacional de Transplantes. Deve-se levar em consideração que a proporção de indivíduos em cada estágio foi alimentada conforme o tipo e tempo de transplante, TOS e TCTH (Figura 4).

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 4. Características da coorte do demandante.

O modelo, desenvolvido em Microsoft Excel, foi dividido em duas fases. Na Fase 1, o indivíduo é acompanhado e monitorado quanto ao seu status da infecção conforme o *clearance* de viremia, podendo transitar entre os estados de CMV clinicamente significativo (csCMV) para não-clinicamente significativo (n-csCMV) até a morte (Figura 5). O tempo de duração do modelo em fase 1 varia de 0 a 78 semanas. A duração até 78 semanas é justificada pelo demandante como o período crítico de acompanhamento para pacientes transplantados.

Maribavir

TOS

Fonte dos dados	SOLSTICE (eficácia absoluta)

Probabilidade de clearance	Valor base	Referência
Clearance por 8 semanas	0,56	Table 14.2.1.1.1 - SOLSTICE CSR

TCH

Fonte dos dados	SOLSTICE (eficácia absoluta)

Probabilidade de clearance	Valor base	Referência
Clearance por 8 semanas	0,56	Table 14.2.1.1.1 - SOLSTICE CSR

IAT

TOS

Fonte dos dados	SOLSTICE (eficácia absoluta)

Probabilidade de clearance	Valor base	Referência
Clearance por 8 semanas	0,24	Table 14.2.1.1.1 - SOLSTICE CSR

TCH

Fonte dos dados	SOLSTICE (eficácia absoluta)

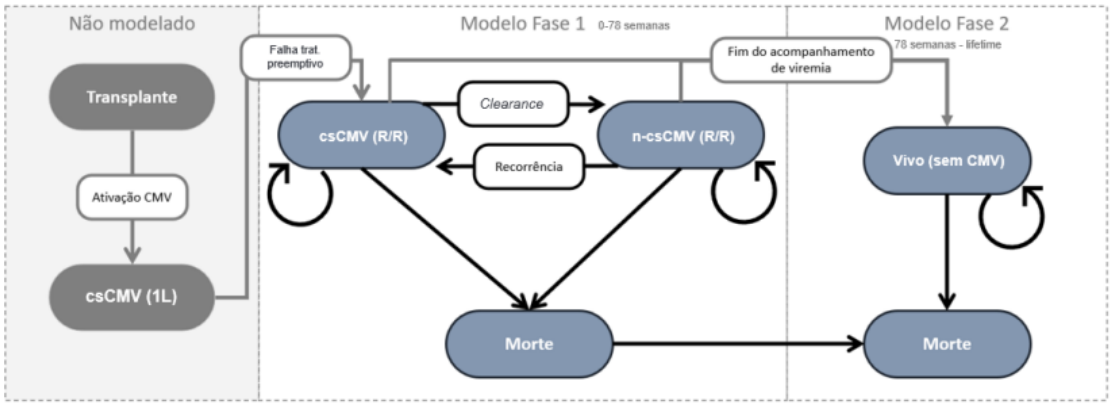
Probabilidade de clearance	Valor base	Referência
Clearance por 8 semanas	0,24	Table 14.2.1.1.1 - SOLSTICE CSR

Fonte: Excel do demandante.

Figura 5. Dados de *clearance* de viremia utilizados pelo demandante

Os indivíduos entram na coorte como csCMV, podendo evoluir para n-csCMV se apresentarem redução da carga viral de CMV (*clearance*) ou evoluírem para estado morte (estado permanente). Os pacientes no estado n-csCMV podem apresentar recorrência e retornar ao estado de csCMV ou finalizar no estado de morte (

).



Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 6. Diagrama do modelo de Markov apresentado pelo demandante.

Na Fase 2, considera-se o acompanhamento médico periódico relativo à saúde completa do indivíduo e do enxerto, assumindo dois estados de saúde “vivo” ou “morto” (

). Todos os pacientes vivos têm sua utilidade e risco de mortalidade definidos pelo tipo de transplante, ou seja, utilidade e mortalidade específicas do TOS e TCTH (Figura 7 e

Figura **7.** Dados de utilidade após 52 semanas utilizados pelo demandante

).

Fonte dos dados	SOLSTICE

Tipo de transplante	Valor base	Referência
SOT	0,81	Table C50 - SOLSTICE IPD analysis
HSCT	0,71	Table C50 - SOLSTICE IPD analysis

Fonte: Excel do demandante.

Figura 7. Dados de utilidade após 52 semanas utilizados pelo demandante

csCMV SOT

Fonte dos dados	Health state specific

Probabilidade (por 4 semanas)	Valor base	Referência
Semanas 8 a 20	2,50%	Table 23 - SOLSTICE IPD analysis
Semanas 20+	2,50%	Table 23 - SOLSTICE IPD analysis

n-csCMV SOT

Fonte dos dados	Health state specific

Probabilidade (por 4 semanas)	Valor base	Referência
Semanas 8 a 20	1,28%	Table 23 - SOLSTICE IPD analysis
Semanas 20+	1,28%	Table 23 - SOLSTICE IPD analysis

csCMV HSCT

Fonte dos dados	Health state specific

Probabilidade (por 4 semanas)	Valor base	Referência
Semanas 8 a 20	2,50%	Table 23 - SOLSTICE IPD analysis
Semanas 20+	2,50%	Table 23 - SOLSTICE IPD analysis

n-csCMV HSCT

Fonte dos dados	Health state specific

Probabilidade (por 4 semanas)	Valor base	Referência
Semanas 8 a 20	1,28%	Table 23 - SOLSTICE IPD analysis
Semanas 20+	1,28%	Table 23 - SOLSTICE IPD analysis

Legenda: Infecção por CMV clinicamente significativo (csCMV); Infecção por CMV clinicamente não significativo (n-csCMV); Transplante de órgãos sólidos (SOT); Transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT).

Fonte: Excel do demandante.

Figura 8. Dados de mortalidade por transplante utilizados pelo demandante

O demandante utilizou os dados de incidência de CMV refratário (CMV-R) conforme exposto na Figura 9.

Incidência de CMV-R em:	Valor base	Referência
Transplante de Órgãos Sólidos (TOS)	10,7%	Média de referências TOS
Transplante hematopoietico (TCH)	8,5%	Jinnouchi, F et al. Incidence of refractory

Fonte: Excel do demandante.

Figura 9. Referência para incidência de refratariedade/resistência

Custos

Os custos diretos de tratamento, monitoramento, intercorrência pós-transplante, aquisição de medicamentos, eventos adversos e complicações foram adotados na perspectiva do pagador público.

No Brasil, a Portaria SAES/MS Nº 766, de 14 de setembro de 2023, visou impulsionar os transplantes ao estabelecer incentivos financeiros, especialmente na lista de procedimentos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (SIGTAP) referentes à cirurgia de transplante (códigos 05.05.01.XXX-X e 05.05.02.XXX-X) e manejo pós-transplante (códigos 05.06.XX.XXX-X).

Esses incentivos financeiros são estratégicos para fomentar a realização de transplantes, além de fortalecer a disponibilidade de recursos para os procedimentos necessários considerando o nível de qualificação do centro transplantador (Figura 10)[43]. Então, o demandante considerou uma média de incentivo de 75% por procedimento vinculado à portaria no SUS para os cálculos de intercorrências pós-transplante e retransplantes, com base no número de transplantes realizados por nível de instituição qualificada em 2022 (Figura 10)[44].

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

Legenda: Nível de incentivo = classificação da instituição conforme qualificação.
Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 10. Proporção de transplantes realizados por classificação

Os custos de aquisição dos medicamentos utilizados na avaliação econômica foram consultados na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)[28] pelo preço máximo de venda ao governo (PMVG) e no Banco de Preços em Saúde (

).

O medicamento foscarnet não está registrado no Brasil e, portanto, não pode ser comercializado no país. O registro identificado no BPS, em consulta no dia 19/06/2024, diverge dos valores apresentados pelo demandante. O BPS identifica apenas um registro de aquisição de foscarnet, para um instituto público, referente à aquisição de 35 unidades do medicamento e com preço unitário de R$ 0,00. A modalidade da compra dispensa licitação e sugere-se que a movimentação seja aquisição para fins de pesquisa.

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 11. Custos de aquisição dos medicamentos considerados no modelo do demandante.

Resultados da avaliação econômica

Para o tratamento de uma coorte simulada de 1.000 indivíduos adultos transplantados com infecção por CMV R/R em um horizonte temporal de 40 anos, o maribavir apresentou a RCUI de R$ 121.548,92 para cada ano de vida ajustado pela qualidade. Observaram um ganho incremental de 0,82 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) com o tratamento com o maribavir e um custo incremental de R$ 100.003,64 comparando com o TAI (Figura 12).

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 12. Resultados da avaliação econômica conduzida.

7.2. Considerações sobre a análise de custo-utilidade

Na análise de custo-utilidade (ACU) apresentada pelo demandante, a pergunta de pesquisa que norteou a ACU foi considerada adequada: "O uso de maribavir é custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos pós-transplantados com infecção por citomegalovírus refratária, com ou sem resistência, a uma ou mais terapias prévias quando comparado ao tratamento antiviral atualmente utilizado no Sistema Único de Saúde brasileiro?".

Entretanto, foram identificadas limitações na ACU apresentada. Com relação à estrutura do modelo, a principal limitação é a adoção de horizonte temporal de 40 anos. Embora as diretrizes de avaliação econômica recomendem o uso de tempo de vida para análises de custo-efetividade, introduz-se grande incerteza no modelo ao se extrapolar para 40 anos os resultados de um ensaio clínico de 8 semanas, cujos resultados foram acompanhados por até 20 semanas. Além disso, a divisão do modelo em duas fases, uma de 78 semanas, em que são administrados os medicamentos e verificadas sua efetividade, e outra, de mais de 38 anos, em que nem mesmo a presença de CMV é considerada, também dificultam a avaliação sobre os efeitos dos medicamentos em pacientes pós-transplantados.

A ACU incorpora índices de utilidade de estados de saúde para ponderar os anos de sobrevida dos indivíduos e tem como desfecho os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). No Dossiê, o demandante descreve que a qualidade de vida dos pacientes em cada ciclo foi com base em dados do estudo SOLSTICE IPD (*Individual Patient Data*), estimados através da ferramenta EQ-5D-5L, pela ferramenta *vignette-based utilities*. O demandante forneceu o relatório interno e não publicado com a análise final do estudo. O relatório apresenta dados de mortalidade e utilidade divergentes dos valores incorporados na ACU, inserindo incertezas na reprodutibilidade do mesmo.

Os dados de mortalidade incluídos no modelo também foram com base em dados do estudo SOLSTICE IPD. Entretanto, os dados encontrados no estudo Avery et al., 2022[30] e no *Clinical Trials* (NCT02931539)[36] demonstraram divergências consideráveis para os valores imputados no modelo. O Quadro 10 apresenta, os dados divergentes de mortalidade com os apresentados pelo demandante.

Quadro 10. Dados de mortalidade divergentes com as referências consultadas.

Desfecho	Intervenção	Avery et al., 2022	NCT02931539 [36]	Dado da ACU
Mortalidade (0 – 8 semanas)	Maribavir	7/235 (3,0%)	24/235 (10,2%)	3,32% (TOS) 8,51% (TCTH)
	TAI	1/117 (0,9%)	8/117 (6,8%)	3,32% (TOS) 8,51% (TCTH)

TAI: Tratamento atribuído pelo investigador (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir).
TOS: Transplante de órgãos sólidos.
TCTH: Transplante de células-tronco hematopoiéticas.
Fonte: elaboração própria.

Acerca do desfecho de primeira recorrência, o demandante considerou que a probabilidade em oito semanas foi de 10% para o grupo maribavir e 14% para o grupo TAI. Entretanto, este dado está disponível no estudo publicado por Avery et al., 2022 em seu material suplementar[45], e a recorrência em oito semanas no grupo maribavir foi de 17,9% e 12,3% no grupo TAI.

A intervenção avaliada foi maribavir 400 mg, duas vezes ao dia, por via oral em até oito semanas (56 dias) e, os autores sinalizam a média do tratamento com maribavir registrado no estudo SOLSTICE de 52,5 ± 11,8 dias. No entanto, o estudo aponta dados de tempo mediano de 57 dias, variando de dois dias a 64 dias de exposição ao maribavir.

Como comparadores, foram adotados tratamentos antivirais para CMV, incluindo ganciclovir, valganciclovir e foscarnet. Os medicamentos ganciclovir e valganciclovir possuem registro na Anvisa, entretanto foscarnet não possui registro e, portanto, não é comercializado no país. Todavia, este antiviral está previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos para tratamento do CMV em infecções por HIV[46]. Neste contexto, consideramos que apenas ganciclovir e valganciclovir são os comparadores adequados para essa avaliação econômica. Além disso, os custos considerados para os medicamentos ganciclovir e valganciclovir foram extraídos da tabela CMED, o que não é recomendado quando existem aquisições pelo BPS.

Diante todas as limitações apresentadas, a avaliação econômica pode não refletir uma representação precisa do verdadeiro impacto da tecnologia, resultando em estimativas distorcidas sobre os efeitos da incorporação do maribavir no SUS.

7.3. Avaliação econômica proposta pelo parecerista

Diante das limitações apresentadas, a avaliação econômica conduzida pelo demandante pode não refletir uma representação precisa do verdadeiro impacto da tecnologia, resultando em estimativas distorcidas sobre os efeitos da incorporação do maribavir no SUS. Como alternativa, foi proposto um modelo econômico de custo-efetividade simplificado, que considerou medida de efetividade e o custo do tratamento (Quadro 11).

Quadro 11. *Check list Cheers* - Modelo de avaliação

População-alvo	Pacientes adultos (18+) pós-transplante (TOS ou TCTH) com infecção ativa por CMV refratária a terapias prévias (com recorrência e/ou ausência de *clearance* após tratamento)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Maribavir
Comparador	Ganciclovir intravenoso
Horizonte temporal	8 semanas

Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	*Clearance* de viremia
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	NSA
Análise de sensibilidade	NSA

Fonte: Elaboração própria.

População

Pacientes adultos, pós-transplante (TOS ou TCTH) com infecção ativa por CMV refratária a terapias prévias (com recorrência e/ou ausência de *clearance* após tratamento).

Intervenção

Foi considerado o uso de maribavir 400mg, duas vezes ao dia, por 57 dias de tratamento.

Comparador

O uso do ganciclovir intravenoso foi considerado como comparador para esta avaliação econômica. A escolha do comparador foi com base na disponibilidade do medicamento pelos estados para o tratamento da condição na população proposta na análise.

Custos

Foram considerados apenas os custos diretos com aquisição dos medicamentos (Quadro 12).

Quadro 12. Custo do tratamento utilizado na avaliação econômica do parecerista

Fase do tratamento	Esquema posológico e duração média	Custo total
Ganciclovir		
Indução	5 mg/kg, 2x ao dia, por 18 dias	R$ 6.215,04
Manutenção	5 mg/kg, 1x ao dia, por 31 dias	R$ 5.014,87
Custo total do tratamento da doença com ganciclovir		R$ 11.229,91
Maribavir		
Esquema posológico	400 mg, 2x ao dia, por 57 dias	R$ 159.002,64

Custo total do tratamento da doença com maribavir	R$ 159.002,64

Fonte: Elaboração própria.

Pressupostos do modelo e desfecho de saúde

O ECR conduzido por Avery et al. (2022)[30] mensurou o desfecho de eficácia de *clearance* de viremia ao longo de oito semanas de acompanhamento, aproximadamente 57 dias. Considerando as limitações acerca da extrapolação do horizonte temporal e as incertezas associadas ao benefício do medicamento além do período de acompanhamento pelo ECR, foi adotado o horizonte temporal curto de oito semanas.

O desfecho de saúde para o *clearance* de viremia foi observado em 55,7% dos indivíduos no grupo com maribavir e em 23,9% no grupo controle. Essas probabilidades foram consideradas no modelo proposto.

Resultados

A partir de um modelo de avaliação econômica simplificada, foi identificado um RCEI de R$ 461.789,78 por *clearance* de viremia alcançado (Quadro 13).

Quadro 13. Resultado custo-efetividade - proposta parecerista

Tecnologia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Maribavir	R$ 159.002,64		0,56		
Ganciclovir intravenoso	R$ 11.229,91	R$ 147.772,73	0,24	0,32	R$ 461.789,78

Fonte: Elaboração própria.

7.4. Impacto orçamentário do demandante

O demandante apresentou a avaliação de impacto orçamentário (AIO) da incorporação de maribavir no SUS. A população considerada foi composta por indivíduos adultos pós-transplantados com infecção ativa por CMV refratária a tratamentos prévios. O cálculo da população elegível ao maribavir foi estimada por metodologia epidemiológica.

A AIO foi estimada em horizonte temporal de cinco anos e foram considerados dois cenários: o atual, sem incorporação de maribavir, e o proposto, com incorporação da tecnologia. Foram adotados como comparadores os medicamentos antivirais ganciclovir IV, valganciclovir oral e foscarnet IV.

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

Maribavir	0%	0%	0%	0%	0%
IAT	100%	100%	100%	100%	100%

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

O demandante adotou participação de mercado de maribavir atingindo 80% em cinco anos, justificando o medicamento ser o primeiro antiviral indicado para a linha de tratamento proposta. A participação de mercado para o cenário atual e proposto é apresentada na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**.

Legenda: tratamento atribuído pelo investigador (IAT).
Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 13. Participação de mercado

Para estimativa de custos de tratamento anual por paciente, foram considerados dados da análise de custo-utilidade elaborada pelo demandante. Os custos no primeiro e segundo ano pós-TOS ou pós-TCTH foram estimados a partir do modelo de Markov, incluindo o tempo de até um ano e meio período de acompanhamento (Figura 14).

Legenda: transplante de órgãos sólidos (TOS) e transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCH).
Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 14. Custo por ano pós-transplante (tratamento + acompanhamento)

Para o cálculo da população elegível, inicialmente foi identificada a quantidade de transplantes registrados no país de 2013 a 2022, por meio de consulta ao Sistema Nacional de Transplantes (SNT)[47]. A taxa de crescimento, ano a ano, foi calculada para cada transplante específico realizado neste período. As taxas de crescimento durante a pandemia de COVID-19 foram discrepantes dos anos anteriores, portanto o demandante adotou a curva anual de crescimento pré-covid (Figura 15).

Tipo de transplante	Média total	Média pré-Covid	Média 2021-2022
Cardiaco	4,0%	6,4%	8,6%
Hepatico	2,7%	4,7%	2,1%
Pulmonar	5,9%	6,1%	27,7%
Renal	0,7%	3,1%	5,8%
Pancreatico	0,5%	10,0%	-20,4%
Pâncreas Rim	0,4%	2,6%	2,5%
Autologo	5,1%	9,7%	5,6%
Alogênico	7,7%	8,5%	12,2%
Média	3,4%	**6,4%**	5,5%

Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 15. Média de crescimento anual de transplantes realizados no país.

A projeção de transplantes para o período de 2023 a 2028 foi calculada a partir da quantidade de transplantes realizados em 2022 divulgado pelo SNT, considerando a taxa de crescimento de 6,4% ao ano (Tabela 3). A população pediátrica foi retirada do cálculo de população elegível, considerando o percentual de pacientes pediátricos reportados no Registro Brasileiro de Transplantes[42].

Tabela 3. Projeção de transplantes em adultos no Brasil nos próximos cinco anos.

Tipo de transplante	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cardíaco	374	398	424	451	479
Hepático	2.136	2.236	2.341	2.451	2.567
Pulmonar	117	124	132	140	148
Renal	5.453	5.620	5.793	5.971	6.155
Pancreático	25	28	31	34	37
Pâncreas Rim	119	122	125	129	132
Autólogo	2.129	2.335	2.560	2.808	3.079
Alogênico	1.288	1.397	1.516	1.645	1.784
Total	11.641	12.261	12.922	13.628	14.382

Fonte: Dossiê do demandante.

A incidência de infecção por CMV e o percentual de pacientes que se tornam refratários (Tabela 4) foi aplicada à população de transplantados, a fim de estimar a população elegível ao uso de maribavir (Figura 16).

Tabela 4. Percentual de incidência de infecção por CMV e refratariedade de acordo com as populações de transplante.

Tipo de transplante	Incidência de CMV	Referência	Proporção de pacientes refratários	Referência
Cardíaco	17,0%	Gardiner et al., 2023[48]	8,7%	Hakimi et al., 2018[49]
Hepático	16,7%	Lima et al., 2020[15]	10,5%	Hakimi et al., 2018[49]
Pulmonar	71,0%	Campos et al., 2023[12]	19,4%	Hakimi et al., 2018[49]
Renal	42,0%	Felipe et al., 2077[13]	12,2%	Hakimi et al., 2018[49]
Pancreático	16,5%	Shah et al., 2015[16]	2,6%	Hakimi et al., 2018[49]
Pâncreas Rim	34,0%	Malaise et al., 2005[14]	10,8%	Hakimi et al., 2018[49]
Autólogo	2,9%	Jain et al., 2016[18]	0,0%	Avery et al., 2022[30]
Alogênico	79,7%	Bittencourt et al., 2023[50]	8,5%	Jinnouchi et al., 2022[51]

Fonte: Dossiê do demandante.

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 16. Indivíduos refratários, com ou sem resistência, nos próximos cinco anos.

A população de interesse considerou os pacientes resistentes ou refratários ao tratamento com um ou mais antivirais, ajustados pelas variações de participação de mercado na projeção de cinco anos. A população por ano e por medicamento para o cenário atual e proposto pode ser verificada na Figura 17 e Figura 18.

Maribavir

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

IAT

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

Legenda: Transplante de órgãos sólidos (TOS) e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCH).
Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 17. População elegível por participação de mercado no cenário atual.

Maribavir

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

IAT

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

Legenda: Transplante de órgãos sólidos (TOS) e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCH).
Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 18. População elegível por participação de mercado no cenário proposto.

O resultado da AIO avaliado pelo demandante está apresentado na Figura 19.

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 19. Resultado de impacto orçamentário do demandante.

Considerações sobre a análise de impacto orçamentário

A AIO apresentada pelo demandante analisa a incorporação de maribavir 200 mg ao SUS e compara a tecnologia com os antivirais ganciclovir IV, valganciclovir oral e foscarnet IV. Atualmente, não existem diretrizes terapêuticas que padronizem o tratamento da população proposta, entretanto ganciclovir IV é disponibilizado por algumas Secretarias de Saúde como medicamento do componente estratégico local[22–24]. Além disso, as prefeituras Belo Horizonte e São Paulo, e os estados de Minas Gerais e Espírito Santo também apresentam os medicamentos disponíveis em sua relação de medicamentos[22–24]. Adicionalmente, foscarnet não possui registro na Anvisa e, portanto, não pode ser comercializado no país.

Na avaliação realizada pelo demandante, os custos foram estimados considerando resultados do modelo de ACU. Dessa forma, a AIO do demandante incorpora as incertezas discutidas anteriormente no modelo econômico, que podem subestimar o custo da incorporação da tecnologia ao SUS. Adicionalmente, foram considerados os custos anuais por pacientes nos dois primeiros anos após TOS ou TCTH. A utilização destes valores de acompanhamento após o transplante pode inserir vieses na presente análise, visto que estes custos são inerentes à população indicada e não se alteram conforme uso das tecnologias avaliadas neste Relatório. Considerando o objetivo de estimar o impacto de maribavir e dos comparadores, foi considerado aceitável apenas o custo de aquisição das tecnologias. A AIO considera os custos necessários para o tratamento da população com resistência ou refratariedade a terapias prévias, no entanto, não considera os eventuais custos subsequentes de tratar os indivíduos que apresentarem refratariedade ao maribavir ou à intervenção comparadora com o decorrer dos anos, implicando na interpretação de que todos que receberam a terapia no primeiro ano não tiveram mais refratariedade. A adoção de custos apenas do tratamento inicial pode subestimar o impacto orçamentário.

Para cálculo da população elegível, inicialmente foram aplicadas as taxas de incidência de infecção por CMV. Dentre estas taxas, apenas a referência do percentual de incidência em transplantes cardíacos foi considerada inadequada, pois os dados obtidos do estudo referenciado são limitados para uma amostra de indivíduos soropositivos

para o CMV antes do transplante[48]. Subsequente ao cálculo da população com infecção, foi aplicada a taxa de refratariedade ao tratamento de CMV para estimar a população com resistência ou refratariedade à terapia antiviral prévia. No entanto, o cálculo considerou o percentual de incidência da infecção observada em um estudo conduzido em indivíduos com transplante. Deste modo, os percentuais de refratariedade foram considerados incertos, pois não se referem à refratariedade em indivíduos com transplante[49].

7.5. Impacto orçamentário do parecerista

Diante das limitações identificadas na avaliação de AIO submetida pelo demandante, os pareceristas consideraram apropriado realizar ajustes na avaliação para fornecer estimativas mais precisas da mensuração de impacto orçamentário da incorporação da maribavir ao SUS.

O modelo de AIO utilizado manteve o racional empregado na avaliação submetida pelo demandante, sendo necessário alterar as taxas de incidência e de refratariedade de CMV, além dos custos considerados para cada tecnologia. As estimativas do impacto orçamentário feitas pelo demandante foram atualizadas com as modificações descritas.

O medicamento ganciclovir 250 mg, em bolsa plástica 250mL, de uso intravenoso foi adotado como comparador na análise. Essa escolha se deve à aprovação em bula para o tratamento de infecção por CMV em indivíduos imunocomprometidos[52]. O valganciclovir não foi considerado um comparador adequado pois não apresenta indicação em bula para o tratamento de infecções por CMV em indivíduos submetidos ao transplante, sendo sua indicação limitada à profilaxia da doença por CMV nesta população[53].

Para as taxas de incidência de infecção de CMV na população com transplante, foram considerados os valores descritos na Tabela 1. Em relação à refratariedade, foram consideradas taxas de 11,5% para indivíduos com TOS e 6,8% para indivíduos com TCTH[19]. A estimativa da população com indicação para uso de maribavir é descrita na

Tabela 5.

Tabela 5. População com infecção refratária por CMV pós-transplante (2025-2029).

Ano	2025 Ano 1	2026 Ano 2	2027 Ano 3	2028 Ano 4	2029 Ano 5
População	416	434	453	474	496

Fonte: Elaboração própria.

O *market share* proposto pelo demandante foi considerado adequado e, portanto, foi mantido nesta atualização. O *market share* atual e o proposto são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. *Market share* em cinco anos (2025-2029).

Tecnologia	2025 Ano 1	2026 Ano 2	2027 Ano 3	2028 Ano 4	2029 Ano 5
Cenário Atual					
Ganciclovir	100%	100%	100%	100%	100%
Maribavir	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário 1					
Ganciclovir	80%	65%	50%	35%	20%
Maribavir	20%	35%	50%	65%	80%

Fonte: Elaboração própria.

A população elegível ao uso de maribavir foi estimada a partir da população adulta com transplante e refratária ao CMV com os respectivos *market share* (Tabela 7).

Tabela 7. População estimada por tecnologia conforme *market share* (2025-2029).

Tecnologia	2025 Ano 1	2026 Ano 2	2027 Ano 3	2028 Ano 4	2029 Ano 5
Cenário Atual					
Ganciclovir	416	435	454	474	496
Maribavir	0	0	0	0	0
Cenário 1 - Demandante					
Ganciclovir	333	283	227	166	100
Maribavir	84	152	227	309	397

Fonte: Elaboração própria.

Os custos adotados nesta AIO consideram a aquisição dos medicamentos maribavir e ganciclovir, e quando aplicável, o custo de internação e administração diária. Os custos de tratamento com maribavir e ganciclovir são apresentados no Quadro 4. Custos para tratamento da doença por CMV com ganciclovir e maribavir.

A AIO realizada indica um custo incremental variando de R$9.616.661,73 a R$62.001.057,08 do primeiro ao quinto ano de incorporação, com custo incremental acumulado de R$ 173.420.115,97 no período de cinco anos (Tabela 8).

Tabela 8. Impacto orçamentário incremental da incorporação de maribavir.

Market Share	2025 Ano 1 (R$)	2026 Ano 2 (R$)	2027 Ano 3 (R$)	2028 Ano 4 (R$)	2029 Ano 5 (R$)	Acumulado no período (R$)
Cenário Atual						
Ganciclovir	4.671.642,56	4.885.010,85	5.098.379,14	5.322.977,34	5.570.035,36	25.548.045,25
Maribavir	-	-	-	-	-	-
Cenário 1						
Ganciclovir	3.739.560,03	3.178.064,53	2.549.189,57	1.864.165,06	1.122.991,00	12.453.970,19
Maribavir	13.356.221,76	24.168.401,28	36.093.599,28	49.131.815,76	63.124.048,08	185.874.086,16
IO incremental	9.616.661,73	20.990.336,75	33.544.409,71	47.267.650,70	62.001.057,08	173.420.115,97

Fonte: Elaboração própria.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence* – NICE recomendou, em janeiro de 2023, o maribavir no tratamento da infecção por CMV refratária ao tratamento (cidofovir, foscarnet, ganciclovir ou valganciclovir) em adultos que tenham sido submetidos ao TOS e TCTH. Apontaram incertezas sobre a eficácia de *clearance* de CMV de acordo com as limitações dos ensaios clínicos e, não obstante as incertezas, consideraram a utilização aceitável pela estimativa de custo-efetividade se situar no intervalo de recursos da agência[54].

O *Scottish Medicines Consortium* – SMC avaliou as evidências disponíveis e incorporou maribavir no serviço nacional de saúde escocês (*National Health Service in Scotland* – NHS Scotland). O medicamento foi aprovado para a mesma população avaliada neste Relatório em setembro de 2023[55].

A *Canadian Drugs Agency* – CDA recomendou, em novembro de 2022, o maribavir para a mesma população de foco deste Relatório para o tipo de "reembolso com critérios e/ou condições clínicas[56]. Além disso, condiciona o reembolso à prescrição feita corretamente por profissional médico com experiência na área e se o custo do medicamento for reduzido.

A *Hauté Autorité de Santé* (HAS), na França, em fevereiro de 2023, recomendou o reembolso do maribavir para a população alvo deste parecer. A agência sugere a realização de genotipagem para o gene UL97 com a finalidade de avaliar a resistência do CMV ao maribavir antes do início do tratamento. Entretanto, a sugestão não impede que o indivíduo inicie o tratamento enquanto a genotipagem está em processamento[57].

O *Pharmaceutical Benefits Scheme* – PBS, em novembro de 2023, não recomendou a utilização do maribavir para a população transplantada com infecção de CMV refratária, resistente ou intolerante a tratamentos anteriores. Utilizaram como justificativa a incerteza fornecida pela evidência dos ensaios clínicos e, pelas múltiplas suposições sem consistência da avaliação econômica do fabricante[58].

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados Anvisa Ensaios Clínicos, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o **tratamento de infecção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) que são refratárias (com ou sem resistência a uma ou mais terapias anteriores) em pacientes adultos que foram submetidos a um transplante**. A busca foi realizada em abril de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- Anvisa Ensaios Clínicos: Cid-10 B25, fases de estudo 3,4[59];
- ClinicalTrials*: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Cytomegalovirus Infections | Phase 3, 4*[60] ;
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Cytomegalovirus infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))*[61];

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Anvisa, *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foi detectada nenhuma tecnologia potencial para o tratamento de infecção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) que são refratárias (com ou sem resistência a uma ou mais terapias anteriores) em pacientes adultos que foram submetidos a um transplante.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CMV é um β-herpesvírus que infecta a maioria da população, muitas vezes de forma assintomática. Contudo, em indivíduos imunocomprometidos, como pessoas vivendo com HIV/AIDS ou aquelas submetidas a transplantes de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas, a infecção por CMV pode resultar em morbidade e mortalidade significativas. Manifestações típicas da doença incluem febre, mal-estar, alterações em contagem de células sanguíneas e comprometimento de órgãos como o trato gastrointestinal, pulmões, fígado, rins, coração, pâncreas e cérebro.

O maribavir é indicado para o tratamento de infecções ou doenças por CMV refratárias, com ou sem resistência, em pacientes adultos submetidos a transplantes de células-tronco hematopoiéticas ou transplantes de órgãos sólidos. Atualmente, não existem protocolos clínicos ou diretrizes terapêuticas padronizadas para o tratamento da doença por CMV no SUS. Os tratamentos são individualizados e com base nas decisões clínicas e nos protocolos institucionais, sendo que em alguns municípios são disponibilizados ganciclovir e/ou valganciclovir para essa indicação. Os medicamentos foscarnet e cidofovir não possuem autorização da Anvisa e, portanto, não estão disponíveis como alternativas terapêuticas no contexto brasileiro.

A síntese de evidências indica que o maribavir apresenta taxa de mortalidade semelhante aos comparadores (11,1% *versus* 11,5%) em um período de 20 semanas[30]. O maribavir também foi associado a um maior número de

hospitalizações devido a doenças ou fatores relacionados ao CMV (16,2%) em comparação com outros antivirais (12,8%)[37]. E, apesar dos participantes não terem evoluído para a perda do enxerto, o número de eventos adversos graves entre os grupos foi superior para a tecnologia avaliada, sendo 38,5% no grupo maribavir e 37,1% no grupo controle[45]. O maribavir demonstrou ser eficaz em desfechos secundários, como redução da carga viral de CMV e apresenta benefícios em termos de *clearance* de viremia combinado com o controle de sintomas. Em linhas gerais, a avaliação indica que o maribavir apresenta benefícios em termos de desfechos secundários. No entanto, sua eficácia é percebida como limitada ou até mesmo desfavorável em relação aos desfechos primários, os quais são essenciais para compreender a progressão dos pacientes submetidos a essa intervenção terapêutica.

A análise de custo-utilidade (ACU) submetida pelo demandante apresenta limitações que inserem incertezas na estimativa do impacto da incorporação de maribavir ao SUS. O modelo considera horizonte temporal de 40 anos e extrapola dados obtidos em ensaios clínicos de curta duração, o que pode diluir os custos do tratamento com maribavir e subestimar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) calculada. Foram identificadas divergências entre os dados clínicos utilizados na ACU e os resultados descritos em outras referências da literatura. A ACU compara o maribavir com outros antivirais (ganciclovir, valganciclovir e foscarnet), no entanto valganciclovir não apresenta indicação para tratamento da doença por CMV e o foscarnet não possui registro na Anvisa. A ACU resultou na RCUI de R$ 121.548,92 para cada ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ), para o maribavir. O tratamento com maribavir apresenta ganho incremental de 0,82 anos de AVAQ e custo incremental de R$ 100.003,64 comparado a outros antivirais.

A análise de impacto orçamentário submetida pelo demandante apresentou um valor incremental de R$ 125.920.891,00 em cinco anos, entretanto foi considerada parcialmente adequada e foram necessárias correções nos parâmetros de custos e para o cálculo da população elegível. A avaliação realizada pelos pareceristas indica um custo incremental acumulado no período de cinco anos de R$ 173.420.115,97. A diferença de impacto orçamentário incremental em cinco anos pode ser justificada pelas incertezas dos custos adotados pelo demandante, seleção dos medicamentos comparadores e estimativa da população elegível.

Todas as agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde consultadas recomendaram a incorporação do maribavir, com exceção do PBS. A agência australiana justifica sua não recomendação devido às incertezas fornecidas pela evidência dos ensaios clínicos e às múltiplas suposições inconsistentes da avaliação econômica feita pelo fabricante. O CDA condicionou o reembolso à redução do custo do medicamento.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 24/2024 esteve aberta durante o período de 18 de abril de 2024 a 24 de abril de 2024 e recebeu 22 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O participante relatou que realizou um transplante de rim em outubro de 2022 e que logo após o transplante, foi identificada a ativação do CMV. Inicialmente, ele fez uso do ganciclovir por 54 dias. Após 20 dias dessa primeira sessão de administração do medicamento, houve a reativação do CMV, o que o levou a usar o ganciclovir por mais 54 dias. Contudo, o CMV sofreu reativações consecutivas e após a sexta reativação, havia a suspeita de que sua imunossupressão estaria muito alta ou de resistência ao ganciclovir. Ele relatou que não pôde realizar o exame para detectar a resistência ao ganciclovir, já que ele não é feito no Brasil e seria um custo alto, em outra moeda, para realizar o exame nos Estados Unidos.

Como apresentava resistência ao tratamento com o ganciclovir e o CMV estava em constante reativação, começou a correr risco de ter de fazer um transplante de medula e perder seu transplante de rim. Assim, a alternativa indicada por sua equipe médica foi o uso do maribavir, pois consideravam que o foscarnet seria uma alternativa muito agressiva. Por meio de seu plano de saúde, conseguiu acesso ao maribavir e fez uso do medicamento entre os meses de janeiro e março de 2024. Com o uso do medicamento, relatou que suas plaquetas, que estavam abaixo de 9.000, subiram para 70.000. O único evento adverso que percebeu com o uso do maribavir foi um gosto metálico na boca, mas que passava após a administração do medicamento.

Quando questionado sobre a aplicação do ganciclovir, comentou que tinha que ir duas vezes para o hospital por dia, com um período de oito horas de diferença entre as idas, e que levava três horas em cada aplicação. Relatou que, por enquanto, não houve reativação do vírus após o uso do maribavir, mas que seus médicos estudam iniciar o uso do valganciclovir de forma profilática.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Comitê de Medicamentos compreendeu a relevância das incertezas apresentadas pelas evidências científicas, incluindo a redução da carga viral e a sua manutenção ao longo do tempo apontado pelas evidências clínicas e determinados pressupostos e parâmetros assumidos nas evidências econômicas, como a extensão do horizonte temporal com base na extrapolação dos dados de um ensaio clínico de oito semanas e o uso do foscarnet como comparador na avaliação econômica.

Desta forma, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 131ª Reunião Ordinária, realizada no dia 4 de julho de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós-transplantes.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública (CP) nº 59/2024 foi realizada entre os dias 17/09/2024 e 07/10/2024. Ao todo, foram recebidas 97 contribuições. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições é estruturado em blocos: (1) Recomendação preliminar da Conitec; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas e (5) Estudos econômicos. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão acerca das contribuições.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (https://www.gov.br/conitec/ptbr/assuntos/participacao-social/consultaspublicas/encerradas).

Metodologia

A análise qualitativa das contribuições foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto, na segunda fase, ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação, utilizando planilha Excel®. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

Análise qualitativa da Consulta Pública

Descrição de participantes

A maior parte das contribuições nesta Consulta Pública são de mulheres cisgênero (61%; n = 59), pessoas identificadas como brancas (66%; n = 64) e da região Sudeste (45%; n = 44). No que se refere aos segmentos de participantes, os profissionais de saúde (70,1%; n = 68) constituíram a maioria. Quanto à experiência com o maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós-transplantes, 39

pessoas (40,2%) responderam já terem tido experiência com esse medicamento e 27 (29,9%) afirmaram ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença. Das 97 contribuições, 96 (99%) foram favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS e uma não era favorável à incorporação.

Tabela 9. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 59/2024 - Maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós-transplantes (n = 97).

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem	35	36
Mulher	59	61
Outros	3	3
Cor ou Etnia		
Amarelo	4	4
Branco	64	66
Pardo	25	26
Preto	4	4
Região		
Nordeste	24	25
Sul	26	27
Sudeste	44	45
Centro-Oeste	3	3
Contribuição por segmento		
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	2	2
Paciente	10	10,3
Profissional de saúde	68	70,1
Interessado no tema	7	7,3
Organização da sociedade civil	6	6,2
Empresa	3	3,1
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	1
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	96	99
Não acho que deve ser incorporado no SUS	1	1
Experiência com a tecnologia		
Não	58	59,8
Sim, como profissional de saúde	36	37,2
Sim, como paciente	2	2
Sim, como cuidador ou responsável	1	1
Experiência com outra(s) tecnologia(s)		
Não	68	70,1

Variáveis	n	%
Sim, como cuidador ou responsável	2	2
Sim, como paciente	7	7,2
Sim, como profissional da saúde	20	20,7

Fonte: Consulta Pública nº 59/2024, Conitec.

Opiniões sobre a Recomendação preliminar da Conitec

Os argumentos elencados pelos participantes para justificar a incorporação da tecnologia em avaliação foram organizados nas seguintes categorias temáticas: 1. Necessidade de ampliar as opções terapêuticas no SUS; 2. Efetividade do medicamento; 3. Custo-efetividade do medicamento; 4 Segurança do medicamento; 5. Facilidade de uso; 6. Qualidade de vida e 7. Direito à saúde.

Necessidade de ampliar as opções terapêuticas no SUS

A tecnologia em avaliação foi considerada como uma alternativa necessária para os casos de refratariedade aos tratamentos existentes, na medida em que se carece de medicamentos para pacientes nessa situação e a evolução do quadro produz sequelas significativas e morte. Destacou-se a importância de diretrizes precisas para a indicação da tecnologia.

> *"Quando há refratariedade às drogas disponíveis o cenário agrava-se muito. Na ausência de medicamentos (e hoje não há disponível no Brasil) o paciente invariavelmente vai à óbito ou ao menos evoluiu com morbidades e sequelas importantes. Importante ressaltar que são poucos os pacientes que evoluem para tais quadros, portanto com diretrizes técnicas com embasamento científico é possível concentrar o uso para os casos que realmente precisam e que irão se beneficiar." (Associação - entidade classe)*

> *"Acredito que o Maribavir deva ser incorporado para uso exclusivo para as indicações aprovadas: formas refratárias e/ou resistentes de CMV, uma vez que não há outros recursos terapêuticos disponíveis para essa indicação (…). Seu altíssimo custo requer avaliação adequada da indicação e da detalhada caracterização do quadro como refratário/resistente. (Profissional de saúde)"*

> *"A reativação do CMV pode causar mais comumente doença gastrointestinal (com diarreia importante) ou pneumonia viral (com alta letalidade) e até mesmo encefalite (gravíssima) se não for tratada adequadamente, isto é, tratamento preemptivo eficaz. Atualmente a única medicação disponível para os pacientes do TCTH (no SUS) é o ganciclovir,*

este, porém, apresenta muita toxicidade para a medula óssea (igual ao valganciclovir, que não está disponível no SUS), o que ocasiona um tratamento com interrupções, levando a um quadro de CMV refratário. Portanto é muito importante ter uma alternativa segura e eficaz para estes casos." (Profissional de saúde)

Efetividade do medicamento

Entende-se o medicamento em avaliação como uma tecnologia que traz um avanço significativo na efetividade, sendo necessária perante o aumento de transplantes no sistema de saúde.

"Medicação com boas evidências científicas, boa tolerância, poucos efeitos colaterais, de fácil posologia e que irá salvar a vida de diversos pacientes. Hoje, com o avanço de terapias imunossupressoras, além do aumento do número de transplantes e implementação dos CART-Cells, os pacientes têm um risco aumentado de reativação do citomegalovírus e, frente a isso, com uma medicação excelente e resolutiva disponível no mercado, é inadmissível permitirmos que esses pacientes vão à óbito por tal causa. (Profissional de saúde)"

Custo-efetividade do medicamento

Em função do aumento do número de transplantes, estima-se um incremento da taxa de infecção por citomegalovírus e, em consequência, um maior gasto em saúde por hospitalização e outros cuidados, inclusive, pela perda do enxerto. Nesse contexto, a incorporação da tecnologia em avaliação pode trazer ganhos ao sistema de saúde e qualificar os programas de transplante de órgãos.

"O número de transplantes renais aumenta a cada ano e com isso a taxa de infecção por Citomegalovírus também aumenta (também os casos de recidiva de Citomegalovirus). Com isso, são diversas internações para tratamento venoso. O maribavir consegue evitar internações subsequentes o que é melhor para o paciente e para o hospital também. (Profissional de saúde)"

"(...) (c) a redução da demanda por hospitalização que a disponibilização de um tratamento oral efetivo pode acarretar, (d) a falta de acesso, no Brasil, a qualquer outra opção terapêutica eficaz para tratamento de casos de CMV R/R que não tolerem ou não respondam ao tratamento com doses elevadas de ganciclovir o que acaba sujeitando estes

pacientes ao risco inerente de perda do enxerto associada à necessidade de reduzir acentuadamente a imunossupressão para obter controle da infecção. (Associação – entidade classe)"

"A infecção por citomegalovírus é frequente em transplantados cardíacos, que apresentam imunossupressão mais elevada do que transplantados renais, e responsável por importante morbidade e efeitos adversos que podem levar à perda do enxerto. O tratamento de infecções por citomegalovírus no nosso país é sempre dificultado por logística hospitalar, morbidade e custos elevados, principalmente por não dispormos de alternativas de tratamento oral. Para qualificarmos os programas de transplante de órgão sólidos, particularmente torácicos, é fundamental que tenhamos acesso a alternativas adequadas para o manejo das comorbidades no período de seguimento pós-transplante. (Profissional de saúde)"

Segurança do medicamento

A menor toxicidade e produção de eventos adversos da tecnologia em avaliação também colaboraria com o funcionamento do sistema de saúde ao evitar internações e facilitar a desospitalização do paciente.

"A incorporação deste medicamento traria maior segurança para tratamento de pacientes pós transplante de medula óssea e com menor custo, visto que o perfil de toxicidade com menos eventos adversos implica em menor necessidade de internamento hospitalar e complicações que muitas vezes demandam internamento em unidade de terapia intensiva e terapia renal substitutiva. (Profissional de saúde)"

"O Maribavir não causa citopenias, ao contrário do ganciclovir ou valganciclovir. Além disso, facilita a desospitalização do paciente por ser administrado via oral. (Interessado no tema)"

Facilidade de uso e qualidade de vida

A facilidade de uso, além de favorecer ao sistema de saúde mediante a desospitalização, traz um ganho significativo na qualidade de vida do paciente.

"Traz comodidade ao paciente pois o tratamento ofertado por ser realizado em domicílio visto que a administração é por via oral. Isso também desonera os serviços de saúde no quesito leitos de internamento. (Empresa Fabricante da tecnologia avaliada)"

"Trata uma doença grave, apesar de rara, uso domiciliar via oral e baixo risco de efeitos colaterais graves. (Profissional de saúde)"

Direito à saúde

O direito à saúde é invocado pelo acesso igualitário que possa vir a ter uma sociedade aos recursos existentes, traduzidos em termos subjetivos como "uma chance de sobreviver".

"Precisamos oferecer para essa população, felizmente rara de pacientes Transplantados com CMV resistente ou refratário, uma chance de sobreviver. E ela agora existe. E é muito triste ter essa desigualdade por falta de acesso no SUS, em pacientes cujo tratamento já foi tão dispendioso. (Paciente)"

Experiência com a tecnologia em avaliação

Efeitos positivos e facilidades

Na experiência com a tecnologia, destaca-se, principalmente, a baixa toxicidade, a menor quantidade de eventos adversos, a desospitalização e a rápida reversão da viremia.

"Medicação oral que permite a alta do hospital e traz resultados positivos na negativação da viremia de CMV, evitando tratamentos excessivamente prolongados com outros antivirais, com efeitos colaterais deletérios e potencial de resposta baixo. (Profissional de saúde)"

"Conseguimos negativar a viremia por CMV de um transplantado renal que já estava tratando com Ganciclovir mas apresentava mielotoxicidade grave com leucócitos totais < 1000 e necessidade do uso do Filgastrim quase diariamente. Com a introdução de Maribavir, a viremia zerou em < 15 dias. (Profissional de saúde)"

"Utilizamos em dois pacientes como parte do programa de uso compassivo. Eram dois pacientes refratários a ganciclovir, com reativação de CMV após transplante alogênico

de medula óssea. Ambos os pacientes negativaram o PCR dentro de 7-10 dias de uso da medicação e não houve eventos adversos. (Profissional de saúde)"

Efeitos negativos e dificuldades

No que diz respeito aos efeitos negativos foram indicados o alto custo, as dificuldades de acesso do medicamento, mas também alguns eventos adversos deletérios, como a disgeusia.

"Disgeusia foi observada em 100% dos meus pacientes, no entanto, não reduziu a adesão nesses casos. (Profissional de saúde)"

"Não notei nenhuma dificuldade e no caso que pude acompanhar não houve nenhum efeito colateral relatado pelo paciente ou percebido nas avaliações médicas. (Profissional de saúde)"

"Medicamento de alto custo. Critérios para indicação do medicamento dificultam o acesso do paciente ao medicamento em tempo hábil. (Profissional de saúde)"

Experiência com outras tecnologias

Um total de oito tecnologias foram citadas como experienciadas em paralelo àquela em avaliação. Dentre elas, as mais comentadas foram: ganciclovir (n = 45), valganciclovir (n = 42), foscarnet (n = 28), lertemovir (n = 10) e cidofovir (n = 10). Aciclovir e imatinibe só foram mencionados uma única vez. É preciso registrar que grande parte informou utilizar mais de uma tecnologia.

Na Figura 20, estão destacadas as outras tecnologias mencionadas pelos participantes da CP nº 59/2024.

Fonte: Consulta Pública nº 59/2024, Conitec.

Figura 20. Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 59/2024.

No geral, as tecnologias utilizadas no tratamento da citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós-transplantes demonstram efetividade, proporcionando controle da infecção do quadro. Em relação aos pontos positivos da utilização dessas tecnologias, destacou-se ainda a facilidade na via de administração. Por outro lado, os eventos adversos, a dificuldade na administração e o acesso emergiram como elementos negativos ligados a tais tecnologias. Fez-se notar que diferentes tecnologias podem ser relacionadas a uma maior facilidade ou a uma maior- dificuldade no que concerne à categoria temática "administração do medicamento".

> *"Melhora do quadro de infecção por CMV. (Paciente, referindo-se a ganciclovir e valganciclovir)"*
>
> *"Diminuição de Citalomegalovirus (cmv) no corpo do paciente pós transplante. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente, referindo-sea ganciclovir e valganciclovir)"*
>
> *"São boas drogas, em geral há boa resposta virológica. (Profissional de saúde, referido-se a ganciclovir, valganciclovir e foscarnet)"*
>
> *"A paciente reduziu a carga viral. (Profissional de saúde, referindo-se a cidofovir)"*
>
> *"As medicações apresentam eficácia significativa no clareamento de viremia pelo CMV, além de efetividade considerável no tratamento de infecção documentada pelo mesmo vírus. (Profissional de saúde, referindo-se a ganciclovir e valganciclovir)"*
>
> *"Controle virológico e clínico em casos de reativação e doença por citomegalovirus nos pós transplante. (Profissional de saúde, referindo-se a ganciclovir e foscarnet)"*

As informações sobre a facilidade na via de administração do medicamento envolvem diretamente a vantagem de não ter a necessidade de hospitalização, a possibilidade de uso por via oral, possibilitando ao paciente mais comodidade, a utilização em ambiente ambulatorial e ausência de dispositivos invasivos, diminuindo complicações desenvolvidas na internação. Um ponto importante também relatado para o tratamento de citomegalovirus é o amplo uso de alguns medicamentos na prática clínica.

> *"Valganciclovir: possibilidade de tratamento preemptivo e de tratamento de doença em caráter ambulatorial, menos complicações, menos intervenções, menos intercorrências associadas a internação. (Profissional de saúde relatando sobre Ganciclovir e Valganciclovir)"*

> *"A cura da infecção/doença por CMV após o início do tratamento. Ganciclovir é um fármaco utilizado amplamente na prática médica de todos os centros de transplante. Medicamento de baixo custo, mas endovenoso. Vanganciclor, tem um custo maior, mas a vantagem de ser administrado por via oral, permitindo a desospitalização do paciente e ausência de acesso vascular. (Organização da Sociedade Civil relatando sobre Ganciclovir, Valganciclovir e foscarnet)"*

Os aspectos negativos mais relatados foram os eventos adversos, a dificuldade na administração e o acesso. Entre os eventos adversos, os participantes mencionaram alta toxicidade e complicações sistêmicas, que concorrem para o prolongamento da internação.

> *"Ganciclovir em dose elevada (dobrada em relação a dose padrão) com resposta variável na negativação da viremia de CMV, necessita de tempos prolongados (às vezes com internações que duram até 4 meses) com ônus de toxicidade por efeitos colaterais e transtornos outros pela internação prolongada (custos, risco de outras infeções, quadros depressivos e ansiosos). Foscarnet, dificuldade de aquisição (apenas importação), sem registro na Anvisa, toxicidade renal e resposta clínica variável. (Profissional de saúde, referindo-se a ganciclovir e letermovir)*

> *"Refratariedade, mielotoxicidade importante, a ponto de o paciente tem choque séptico grave. (Profissional de saúde, referindo-se a relatando sobre ganciclovir)"*

> *"Infecção de cateter pela necessidade da via endovenosa, Neutropenia com necessidade de granulokine, Anemia com necessidade de transfusão de hemaceas, Plaquetopenia, Piora da função renal e distúrbios eletrolíticos. (Profissional de saúde, referindo-se a ganciclovir e foscarnet)"*

Outro tema relevante, levantado pelos participantes, foi a dificuldade na administração dos medicamentos, dada a necessidade de internação, de acesso venoso e possíveis complicações. Alguns ainda apontaram que, frequentemente, esses medicamentos são acessados por via judicial ou custeio particular, destacando a desigualdade na distribuição e acesso a terapias eficazes.

"Medicação EV, tratamento prolongado, necessidade de internação, necessidade de acesso venoso. (Profissional de saúde, referindo-se a ganciclovir e foscarnet)"

"Necessidade de utilização de via endovenosa para o Ganciclovir leva a utilização acentuada e sobrecarga das unidades de hospital-dia que costumam atender estes pacientes no período pós-transplante. O uso de via endovenosa ainda submete os pacientes ao risco de implantação e complicações infecciosas associados aos cateteres venosos centrais. Há ainda taxa considerável de refratariedade ao uso destas medicações, principalmente em pacientes submetidos a regimes de maior imunossupressão, como aqueles utilizados em transplantes de medula óssea com doadores de maior disparidade de HLA. Ambas as medicações possuem um perfil de toxicidade significativo, destacando-se a toxicidade hematológica com quadros frequentes de pancitopenia o que é muito relevante na fase pós-transplante inicial. Além disso, muitas vezes a dose precisa ser ajustada devido a toxicidade renal. O uso prolongado, como nos casos refratários, aumenta o risco dessas toxicidades e promovem morbidade considerável. (Profissional de saúde, referindo-se a ganciclovir e valganciclovir)"

"Ganciclovir apesar de ter boa resposta preciso que o paciente fique internado por no mínimo 14 dias. (Profissional de saúde, referindo-se a ganciclovir e valganciclovir)"

"Com gan/valgan, eventos adversos hematológicos, principalmente leucopenia. Com ganciclovir, associa-se internação prolongada, flebite e outros eventos adversos associados à assistência em saúde. Quanto ao vangan, o limitante é o preço. Quanto ao foscarnet: não aprovado pela Anvisa. Possibilidade de uso apenas por importação direta em nome do paciente ou por liminar judicial. Custo elevado. Muito tóxico, com elevada incidência de eventos adversos renais e eletrolíticos. (Organização da Sociedade Civil, referindo-se a ganciclovir, valganciclovir e foscarnet)"

Os participantes da consulta pública destacaram que a incorporação da tecnologia representaria uma alternativa terapêutica efetiva, segura, capaz de reduzir as hospitalizações e outros gastos de saúde, desde que sejam formuladas diretrizes precisas para sua prescrição. Destaca-se a menor toxicidade e menos eventos adversos associados com a tecnologia. Em relação às outras tecnologias, a efetividade e a facilidade de administração foram pontos positivos. Os aspectos negativos mais relatados foram os eventos adversos que em grande parte eram de caráter sistêmicos, a dificuldade na administração hospitalizando o paciente e a dificuldade de acesso.

Contribuições técnico-científicas da Consulta Pública

Dentre as 25 contribuições técnico-científicas, apenas 13 tinham caráter técnico-científico.

Análise das contribuições

Das 13 contribuições técnico-científicas, 92,3% eram favoráveis à incorporação no SUS e uma contribuição (7,7%) era desfavorável à incorporação. Foram apresentadas seis contribuições sobre evidências clínicas e quatro sobre avaliação econômica. Deste grupo, cinco participantes afirmaram ter enviado anexos para complementar as contribuições.

Treze participantes anexaram documentos cujos conteúdos foram avaliados. Os anexos compreenderam informações relacionadas à infecção refratária por CMV, dados epidemiológicos e revisão da análise de custo-utilidade. Os estudos de Avery et al., (2022); e Hirji et al., (2023) foram submetidos e estão contemplados na análise inicial deste Relatório. Os estudos de Piret et al., (2019); Halpern-Cohen et al., (2022); Papanicolaou et al., (2019); Chou et al., (2022); Razonable et al., (2023); Simione et al., (2024); e Schultz et al., (2024) não foram incluídos, visto que não atendem à pergunta PICO deste Relatório, já que se tratam de revisões de literatura, estudos do tipo custo-efetividade ou estudos com outros desfechos que não atendem ao PICOS. Dentre as contribuições técnico-científicas, relacionam-se às seguintes entidades: Associação Paulista para Estudo do Fígado, Sociedade Brasileira de Infectologia, Especialista Infectologista, Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Estado de Saúde da Bahia, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Associação Brasileira de Transplante de Órgãos e o demandante da submissão.

Contribuições quanto à Recomendação preliminar da Conitec

Benefícios clínicos do maribavir

Algumas contribuições trouxeram comentários sobre a eficácia do maribavir e ressaltaram a ausência de alternativas terapêuticas incorporadas ao SUS para casos de infecção refratária por CMV. As referências que apoiaram essas contribuições, quando compatíveis com a estratégia PICOS definida, já foram incluídas no Relatório submetido à consulta pública. Em resumo, as contribuições destacaram os seguintes pontos:

"As alternativas para o tratamento do CMV refratário ou resistente (CMV r/r) são

restritas, além de associadas a elevada toxicidade medular e renal (Avery RK, et al Outcomes in transplant recipients treated with Foscarnet for ganciclovir-resistant or refractory cytomegalovirus infection. Transplantation 2016, 100:e74–80. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001418.). Ambas as opções antivirais (foscarnet e cidofovir) não estão disponíveis para uso no Brasil. O maribavir apresenta bom perfil de segurança e tolerabilidade e permite desospitalizar o paciente, reduzindo o custo da internação prolongada."

"Em um estudo de fase 3, maribavir demonstrou ser superior à terapia atribuída pelo investigador (IAT) na eliminação da viremia de CMV em pacientes transplantados com infecções refratárias ou resistentes. A taxa de eliminação da viremia foi significativamente maior no grupo tratado com maribavir (55,7% vs 23,9%) (...) Maribavir é eficaz contra cepas de CMV que são resistentes a antivirais tradicionais, devido ao seu mecanismo de ação único que inibe a quinase UL97 do CMV (...)"

"(...)Por fim, concordamos com os pareceristas que a taxa de recidiva após tratamento é elevada e que o efeito sobre o clareamento viral reduz ao longo das semanas. Entretanto, a alternativa (in)disponível é ainda pior."

"Medicamentos antivirais como o ganciclovir (GCV) e sua versão oral, valganciclovir (VGCV), são amplamente usados na profilaxia e tratamento do CMV pós- transplante (Emery, et al. 2000). Esses fármacos têm se mostrado eficazes, mas podem causar efeitos colaterais, como leucopenia e neutropenia. O maribavir (MBV) está ganhando cenário no ambiente clínico atual. Contudo, apesar de não apresentar riscos de neutropenia e leucopenia, possui potencial de elevar a imunossupressão no paciente. Uma menor eficácia do MBV foi observada quando a carga viral é alta em comparação ao GCV, e sua penetração é limitada no sistema nervoso central (SNC), não se tornando indicado para casos de envolvimento da retina e do SNC (RAZONABLE, R. 2024). Ademais, o seu mecanismo de ação possibilita mutações de resistência cruzada com o tratamento GCV (GRGIC; GORENEC, 2024). O tratamento do CMV resistente deve ser orientado por exames que identifiquem as mutações causadoras da resistência gênica, incluindo mutações UL54, UL97 e UL56 (GROSSI; PEGHIN, 2024)."

Definições acerca da refratariedade

"A definição de refratariedade é aplicável ao cenário de pesquisa clínica e não ao cenário de vida real. Na vida real, são habitualmente necessárias mais de 2 semanas para garantir que o tratamento padrão (gancivlovir/valganciclovir) esteja em dose adequada e que a imunossupressão foi adequadamente ajustada. Neste percurso, parte dos pacientes têm resposta virológica. Assim, é provável que um percentual bastante inferior aos 10% previstos tenham necessidade do tratamento, o que reduz o custo incremental total(...)"

Avaliação econômica

Dentre as contribuições relativas à avaliação econômica, foram destacadas limitações no modelo utilizado. Essas contribuições são representadas pelos comentários a seguir:

"Entendemos que os modelos farmacoeconômicos precisam ser repensados. Esta nos parece uma condição orfã de tratamento. Nem ganciclovir, nem foscarnet seriam opções adequadas para este indivíduo. Ressalta-se que, entre os resistentes, apenas responderiam ao ganciclovir em dose dobrada aqueles que tem a mutação da UL97 com baixo grau de resistência (E50<5x). Para as demais, o uso de ganciclovir é infrutífero. Ademais, em um modelo farmacoeconômico com ganciclovir, a dose deveria ser 10mg/kg 2x ao dia (Kotton CN et al. Transplantation 2018; 102 (6): 900). Também deveriam ser considerados os testes diagnósticos requeridos durante o tratamento e o tratamento das complicações com o uso de ganciclovir (leucopenia, flebite, infecções relacionadas à assistência em saúde, etc)"

"o maribavir é um medicamento de alto custo, o que pode representar um desafio significativo para sua incorporação em larga escala no SUS. Qualquer incorporação deve considerar a relação custo-benefício, especialmente em relação às alternativas já disponíveis. A avaliação da economia em saúde deve pesar o custo do medicamento contra os benefícios em termos de melhora clínica, redução de complicações e potencial economia a longo prazo"

Contribuições do Fabricante

O fabricante apresentou as razões para a inclusão, no modelo de avaliação econômica, de comparadores não registrados no Brasil. Além disso, foram apresentadas justificativas para a não inclusão da análise exploratória de Hirji et al., 2023 e para a ausência de cegamento dos participantes do estudo, apontada como um possível risco de viés. Essas contribuições estão representadas nos comentários a seguir:

"(...) apesar de o Foscarnet não ter registro na ANVISA, muitas instituições conseguem utilizá-lo por meio de importação, assegurando assim o acesso a essa opção terapêutica (...)"

"A revisão sistemática da literatura teve como metodologia a busca dos estudos desde a primeira publicação até a data de 31 de março de 2023. O estudo de Hirji e colaboradores foi publicado em maio de 2023. Por essa razão, o estudo não foi incluído na revisão sistemática da literatura do dossiê. Vale ressaltar que o estudo de Hirji e colaboradores (2023) reflete uma análise de utilização de recursos de saúde (HCRU) baseada no estudo SOLSTICE, que está incluído no dossiê. Trata-se, portanto, de uma versão mais detalhada da análise de HCRU do estudo SOLSTICE."

"O cegamento do estudo não foi possível devido à necessidade de uma seleção individualizada dos medicamentos no braço IAT, bem como ajustes de dose e à diferença na via de administração em comparação com o Maribavir."

Ademais, o fabricante apresentou informações relacionadas aos desfechos de eficácia: viremia e controle de sintomas, *clearance* de viremia, taxa de mortalidade e taxa de hospitalização.

"O controle de sintomas não foi um desfecho incluído na pergunta PICO da revisão sistemática da literatura (RSL), que considerou apenas a carga viral (viremia). A menção ao "controle de sintomas" foi feita com base nas informações fornecidas pelo estudo avaliado (Avery et al., 2022 – "Maribavir was superior to IAT for cytomegalovirus viremia clearance and viremia clearance plus symptom control maintained post-therapy in transplant recipients with R/R cytomegalovirus.") que foi adicionado como evidência complementar, entretanto essa variável não foi considerada como um desfecho de eficácia neste dossiê."

"No total, 78,3% dos pacientes tratados com Maribavir e 55,6% dos pacientes tratados com IAT alcançaram a eliminação confirmada da viremia por CMV em algum momento do estudo. No entanto, 26% dos pacientes tratados com Maribavir e 35,7% dos tratados com IAT tiveram uma recorrência da viremia, o que exigiu um novo tratamento anti-CMV."

"No período analisado, a taxa de mortalidade não apresentou diferenças significativas em relação ao grupo comparador. Isso se deve ao tempo limitado de análise e acompanhamento, que foi insuficiente para detectar óbitos nesse intervalo em concordância com a fala do especialista tanto na análise de incorporação de ganciclovir e valganciclovir

quanto na análise de incorporação de maribavir (...)"

"É importante esclarecer que o estudo SOLSTICE faz referência a "hospital admissions" (admissões hospitalares) e não à "taxa de hospitalização" propriamente dita. Admissões hospitalares se refere ao número de vezes que pessoas são admitidas no hospital por um certo período (geralmente por ano), em uma determinada população. Foca especificamente em cada episódio de admissão no hospital, independentemente do tempo que a pessoa permanece internada. Ao passo que, a taxa de hospitalização considera não apenas o número de admissões, mas também o tempo de permanência no hospital (duração da internação). A taxa de hospitalização é expressa como dias de internação por pessoa, ou seja, quantos dias, em média, as pessoas de uma população passam hospitalizadas em um determinado período."

Nova parametrização da avaliação econômica

O fabricante submeteu uma nova proposta comercial oferecendo um desconto adicional de 28% frente aos preços inicialmente ofertados na submissão inicial. O preço final proposto é de R$ 13.972,00 por caixa com 28 comprimidos e R$ 27.944,00 para caixa com 56 comprimidos (Quadro 14).

Quadro 14. Proposta comercial apresentada na consulta pública

Medicamento	PF 18%	PMVG 18%	Preço proposto no dossiê	Preço proposto na CP 59/2024
200 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 28	R$ 27.120,22	R$ 21.281,24	R$ 19.526,64	R$ 13.972,00
200 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 56	R$ 54.240,42	R$ 42.562,46	R$ 39.053,28	R$ 27.944,00

Fonte: Contribuição Takeda.

Além da nova proposta comercial, a empresa apresentou os ajustes realizados na análise de custo-utilidade apresentada inicialmente.

Análise de custo-utilidade

Diante das ressalvas apontadas na análise crítica sobre o horizonte temporal da avaliação econômica, a estrutura de um modelo em duas fases e os comparadores utilizados, o fabricante propôs um cenário alternativo. Nesse cenário, os resultados da ACE foram recalculados considerando um novo horizonte temporal de dez anos, com

a exclusão do foscarnet (sem registro no Brasil) como comparador e a manutenção do valganciclovir com percentual reduzido de uso e apenas para TOS (

).

Tipo de estudo	Custo-utilidade
Alternativas comparadas	Ganciclovir e valganciclovir (SOT: 95% ganciclovir, 5% valganciclovir; HSCT: 100% ganciclovir)
População-alvo	Pacientes adultos (18+) pós-transplante com infecção ativa por CMV refratária a terapias prévias (com recorrência e/ou ausência de clearance após tratamento em dosagem e tempo adequado)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Desfechos de saúde	Anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ)
Horizonte temporal	10 anos
Taxa de desconto	5% ao ano para custo e desfechos
Medidas de efetividade	Razão de custo-utilidade incremental
Estimativa de custos	Custos médicos diretos, incluindo custos de aquisição e administração de tratamentos, monitoramento e manejo da doença e/ou eventos adversos
Unidade monetária utilizada	Real (R$)
Modelo e pressupostos	Modelo de Markov. Modelo assume que o paciente terá acompanhamento da viremia por um período (no cenário base considerado como 78 semanas). Após a primeira fase, o acompanhamento da viremia é descontinuado e é considerada a sobrevida dos indivíduos da coorte.
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística (DSA) e análise de sensibilidade probabilística (PSA)

Fonte: Contribuição Takeda.

Figura 21. Descrição das características do modelo ajustado na consulta pública

O fabricante considera que *"O modelo compreende duas fases pois é esperado que, após um tempo de monitoramento contínuo, ao atingir uma viremia clinicamente não significativa o paciente transplantado com CMV refratário e recorrente não mais tenha sua viremia acompanhada. Logo, ao cessar esse acompanhamento, não mais cabe a utilização dos estados de saúde de viremia clinicamente significativa e viremia clinicamente não significativa propostos na primeira fase do modelo. Assim para a segunda fase é considerada a sobrevida dos indivíduos da coorte."*

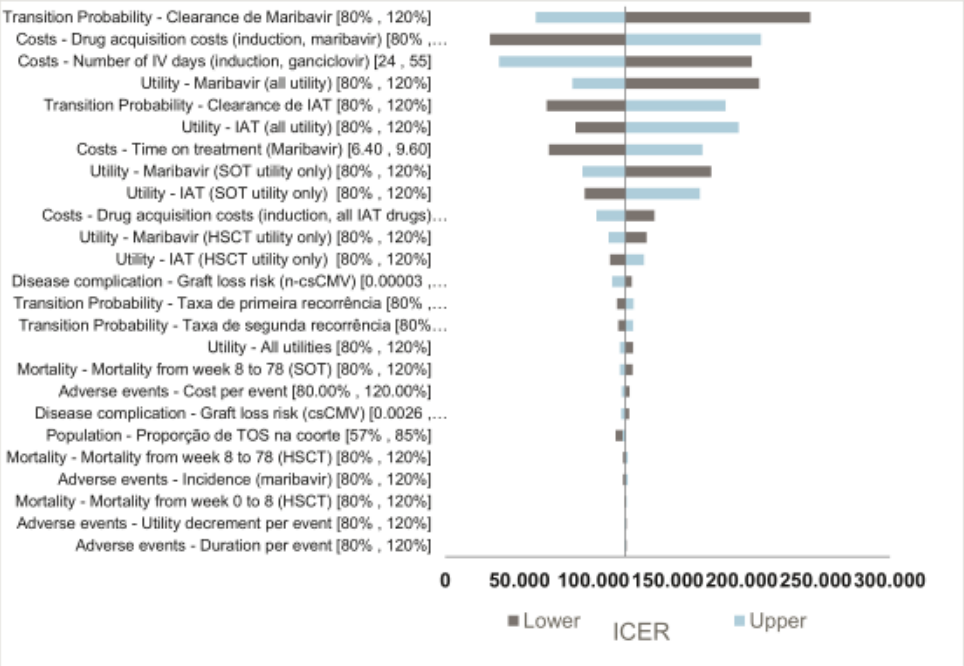
O fabricante apresentou resultados atualizados da análise de custo-utilidade, a partir do novo preço proposto. A nova análise de custo-utilidade apresentou uma RCEI de R$ 121.600,06/ AVAQ e um AVAQ incremental de 0,43 ().

	Maribavir	IAT	Incremento
Custos	R$ 216.065,22	R$ 163.546,11	R$ 52.219,11
Anos de vida (LY)	5,17	4,89	0,28
Qualidade de vida (AVAQ)	3,28	2,85	0,43
RCEI	**R$ 121.600,06/AVAQ**		

Fonte: Contribuição do fabricante.

Figura 22. Razão de custo-efetividade incremental considerando o novo preço proposto

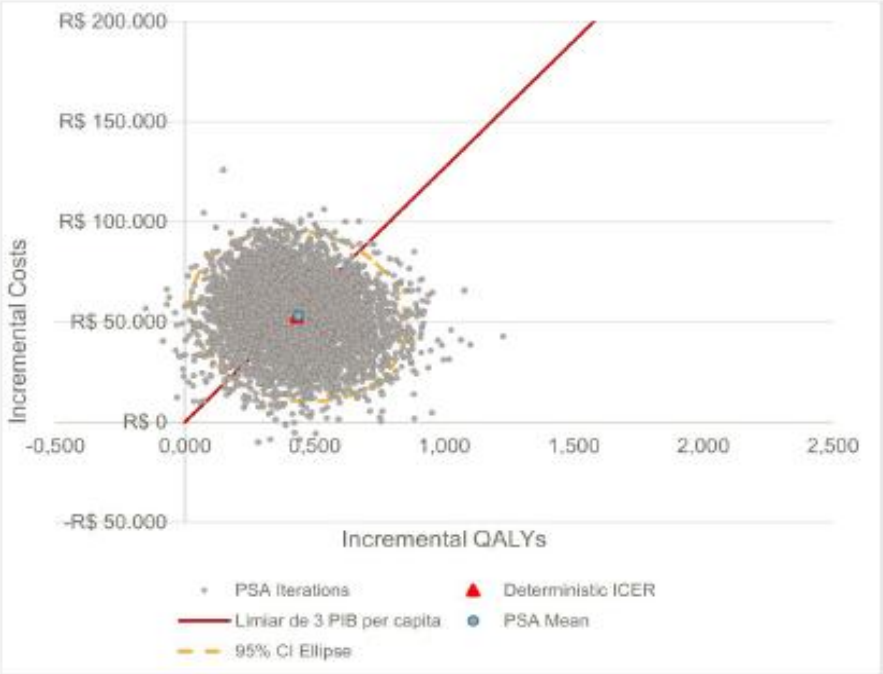
O fabricante também apresentou uma nova análise de sensibilidade determinística. Neste modelo, os três primeiros parâmetros que mais influenciaram no RCEI foram probabilidade de transição para o estado de viremia clinicamente não significativa, os custos de aquisição de maribavir e o número de dias de infusão intravenosa de ganciclovir (Figura 23).



Fonte: Contribuição do fabricante.

Figura 23. Resultado da nova análise de sensibilidade determinística após consulta pública

A análise de sensibilidade probabilística considerando 10.000 simulações, demonstrou que a maioria das simulações estão no quadrante superior direito, representando maior custo e maior efetividade. Deve-se considerar que, pelo menos, metade das simulações excederam o limiar de custo-efetividade (Figura 24).



Fonte: Contribuição do fabricante.

Figura 24. Resultados da análise de sensibilidade probabilística após consulta pública

Avaliação do impacto orçamentário

A partir dos novos valores propostos e considerando as novas estimativas, o impacto orçamentário incremental em cinco anos variou de R$5.098.320 no primeiro ano a R$ 21.700.967 no quinto ano. O acumulado em cinco anos foi de R$ 64.817.472 (Figura 25).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Impacto orçamentário atual	R$ 61.517.197	R$ 73.136.689	R$ 76.483.510	R$ 80.020.275	R$ 83.759.883	R$ 374.917.555
Impacto orçamentário proposto	R$ 66.615.517	R$ 81.690.644	R$ 89.030.156	R$ 96.937.860	R$ 105.460.850	R$ 439.735.027
Impacto orçamentário incremental	R$ 5.098.320	R$ 8.553.954	R$ 12.546.646	R$ 16.917.586	R$ 21.700.967	R$ 64.817.472

Fonte: Contribuição do fabricante.

Figura 25. Nova análise de impacto orçamentário proposta na consulta pública

Nova avaliação econômica e impacto orçamentário recalculado pelo parecerista

A partir da nova proposta comercial apresentada pelo fabricante, foi atualizado o modelo econômico proposto pelo parecerista.

O desfecho da efetividade considerou o *clearance* de viremia e os resultados do estudo pivotal Avary et al., 2022, em oito semanas.

O modelo considerou o custo unitário por comprimido de maribavir em R$ 499,00. Este custo foi extraído da apresentação "caixa com 28 unidades" e o tempo de tratamento em 57 dias.

Tabela 10. Custos aplicados ao modelo de custo-efetividade apresentado pelo parecerista

Fase do tratamento	Esquema posológico e duração média	Custo total
Ganciclovir		
Indução	5mg/kg, 2x ao dia, por 18 dias	R$6.215,04
Manutenção	5mg/kg, 1x ao dia, por 31 dias	R$5.014,87
Custo total do tratamento da doença com ganciclovir		R$11.229,91
Maribavir		
Esquema posológico	400mg, 2x ao dia, por 57 dias	R$113.772,00
Custo total do tratamento da doença com maribavir		R$113.772,00

Fonte: Elaboração própria.

A nova análise resultou em um RCEI de R$ 320.444,03 por *clearance* de viremia. A efetividade incremental foi 0,32 e um custo incremental de R$ 102.542,09 (Tabela 11).

Tabela 11. Resultado da análise de custo-efetividade após nova proposta comercial - parecerista

Tecnologia	Custo (R$)	Custo incremental (R$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R$)
Maribavir	113.772,00	102.542,09	0,56	0,32	320.444,03
Ganciclovir	11.229,91		0,24		

Fonte: Elaboração própria.

O impacto orçamentário realizado pelo parecerista foi reajustado considerando a nova proposta comercial. Neste modelo, foram aplicados os custos de internação durante o período de indução do tratamento com ganciclovir por 21 dias (R$ 23,00/ diária) e custo da administração do ganciclovir durante os 31 dias de manutenção (R$ 0,63/por administração). Os custos totais de tratamento com ganciclovir intravenoso e maribavir estão dispostos no Quadro 15.

Quadro 15. Custos aplicados ao modelo de impacto orçamentário - parecerista

Fase do tratamento	Esquema posológico e duração média	Custo total
Ganciclovir		
Indução	5 mg/kg, 2x ao dia, por 18 dias	R$6.215,04
Manutenção	5 mg/kg, 1x ao dia, por 31 dias	R$5.014,87
Custo total do tratamento da doença com ganciclovir		**R$11.229,91**
Maribavir		
Esquema posológico	400 mg, 2x ao dia, por 57 dias	R$113.772,00
Custo total do tratamento da doença com maribavir		**R$113.772,00**

Fonte: Elaboração própria.

O impacto orçamentário incremental variou entre R$ 5.817.287,97 no primeiro ano a R$ 44.044.493,00 ao final do quinto ano no Cenário 1. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de R$ 120.545.497,81 neste Cenário. Considerando um cenário de difusão moderada, Cenário 2, o primeiro ano do impacto orçamentário incremental foi R$ 567.207,75 a R$ 25.430.438,32 e um acumulado em cinco anos de R$ 62.419.609,66.

Tabela 12. Novo modelo de impacto orçamentário - parecerista

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado no período
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Cenário Atual						
Ganciclovir	4.671.642,56	4.885.010,85	5.098.379,14	5.322.977,34	5.570.035,36	25.548.045,25
Maribavir	-	-	-	-	-	-
Cenário 1						
Ganciclovir	3.739.560,03	3.178.064,53	2.549.189,57	1.864.165,06	1.122.991,00	12.453.970,19
Maribavir	9.556.848,00	17.293.344,00	25.826.244,00	35.155.548,00	45.167.484,00	132.999.468,00
IO incremental	**5.817.287,97**	**14.115.279,47**	**23.277.054,43**	**33.291.382,94**	**44.044.493,00**	**120.545.497,81**
Cenário 2						
Ganciclovir	4.211.216,25	3.908.008,68	3.571.111,38	3.200.524,35	2.785.017,68	17.675.878,34
Maribavir	4.778.424,00	9.898.164,00	15.586.764,00	21.616.680,00	28.215.456,00	80.095.488,00
IO incremental	**567.207,75**	**5.990.155,32**	**12.015.652,62**	**18.416.155,65**	**25.430.438,32**	**62.419.609,66**

Fonte: Elaboração própria.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O Comitê de Medicamentos ponderou sobre a complexidade dos transplantes e dos seus desfechos e sobre a eficácia e a segurança do maribavir em relação aos antirretrovirais comumente utilizados na prática clínica para o tratamento da infecção ou da doença por CMV refratário, reconhecendo os seus benefícios no *clearance* de viremia e como alternativa terapêutica nos casos de mielotoxicidade e nefrotoxicidade em pacientes receptores de transplantes.

Além disso, o Comitê concordou com a possibilidade dos resultados estimados pelas evidênicas econômicas sugerirem cautela, devido à ausência do custo do filgrastim no braço comparador na avaliação econômica e do *market share* proposto na análise de impacto orçamentário, que parece não refletir a realidade, e ressaltou a manutenção do novo preço proposto pela empresa demandante em sua contribuição na CP nº 59/2024 para todos os entes da federação, uma vez que os antirretrovirais não são adquiridos de forma centralizada, e a incorporação do maribavir condicionado ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

Desta forma, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 135ª Reunião Ordinária, realizada no dia 7 de novembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do maribavir para o tratamento do citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós-transplante, conforme o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Na sequência, foi assinado o Registro de Deliberação nº 943/2024.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 64, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos póstransplantes, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Ref.: 25000.013486/2024-52.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós-transplantes, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - 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.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16. REFERÊNCIAS

1 Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; **33**. doi:10.1111/ctr.13512.

2 Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr* 2016; **4**. doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015.

3 Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus Seroprevalence in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988–2004. *Clinical Infectious Diseases* 2010; **50**: 1439–1447.

4 Mendrone Junior A. Prevalência da infecção pelo citomegalovírus: a importância de estudos locais. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; **32**: 7–8.

5 A. Ross S, Novak Z, Pati S, B. Boppana S. Overview of the Diagnosis of Cytomegalovirus Infection. *Infect Disord Drug Targets* 2011; **11**: 466–474.

6 Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TMV, Campos SV *et al.* Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics* 2015; **70**: 515–523.

7 Kotton CN, Kamar N. New Insights on CMV Management in Solid Organ Transplant Patients: Prevention, Treatment, and Management of Resistant/Refractory Disease. *Infect Dis Ther* 2023; **12**: 333–342.

8 Franco RF, Montenegro RM, Machado ABMP, Paris F de, Menezes DS, Manfro RC. Evaluation of diagnostic tests for cytomegalovirus active infection in renal transplant recipients. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2017; **39**. doi:10.5935/0101-2800.20170008.

9 Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR *et al.* Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases* 2019; **68**: 1420–1426.

10 Khawaja F, Spallone A, Kotton CN, Chemaly RF. Cytomegalovirus infection in transplant recipients: newly approved additions to our armamentarium. *Clinical Microbiology and Infection* 2023; **29**: 44–50.

11 Bittencourt AA, Cereda RF, de Paula MDN, Faustino VL, Batista P de M, Polis TJB *et al.* Infecções por CMV após transplante alogênico de células-tronco hematopoieticas em um centro de transplante no Brasil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2023; **27**: 103253.

12 Campos SV. *Dosagem de interferon-gama na avaliação da imunidade celular específica para o citomegalovirus em receptores de transplante pulmonar*. 2023. doi:10.11606/T.5.2023.tde-08082023-153244.

13 Felipe CR, Ferreira AN, Bessa A, Abait T, Ruppel P, Paula MI de *et al.* The current burden of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving no pharmacological prophylaxis. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2017; **39**. doi:10.5935/0101-2800.20170074.

14 Malaise J, Ricart MJ, Moreno A, Crespo M, Fernández-Cruz L, Van Ophem D *et al.* Cytomegalovirus Infection in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 2005; **37**: 2848–2850.

15 LIMA AS, PEREIRA BB, JUNGMANN S, MACHADO CJ, CORREIA MITD. Risk factors for post-liver transplant biliary complications in the absence of arterial complications. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)* 2020; **33**. doi:10.1590/0102-672020200003e1541.

16 Shah AP, Chen JM, Fridell JA. Incidence and outcomes of cytomegalovirus in pancreas transplantation with steroid-free immunosuppression. *Clin Transplant* 2015; **29**: 1221–1229.

17 Immohr MB, Akhyari P, Böttger C, Mehdiani A, Dalyanoglu H, Westenfeld R *et al.* Cytomegalovirus mismatch after heart transplantation: Impact of antiviral prophylaxis and intravenous hyperimmune globulin. *Immun Inflamm Dis* 2021; **9**: 1554–1562.

18 Jain T, John J, Kotecha A, Deol A, Saliminia T, Revankar S *et al.* Cytomegalovirus infection in autologous stem cell transplant recipients in the era of rituximab. *Ann Hematol* 2016; **95**: 1323–1327.

19 Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazeron M-C, Garrigue I, Merville P, Mengelle C *et al.* Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010; **65**: 2628–2640.

20 Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L *et al.* The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018; **102**: 900–931.

21 SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp (accessed 12 Jun2024).

22 CFT - SMS/SP. Relação Municipal de Medicamentos REMUME - São Paulo. São Paulo, 2023.

23 Secretaria de Estado de Saúde. Relação de Medicamentos Essenciais do Estado de Minas Gerais - REMEMG. Minas Gerais, 2023http://www.hemominas.mg.gov.br/.

24 Relação de Medicamentos Essenciais do Estado de Espírito Santo - REMEME. 2023.

25 Takeda Pharma Ltda. LIVTENCITY ® maribavir. .

26 Sun K, Fournier M, Sundberg AK, Song IH. Maribavir: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci* 2024; **17**: e13696.

27 ANVISA. Consultas - LIVTENCITY. https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351465585202193/?nomeProduto=LIVTENCITY (accessed 2 Apr2024).

28 ANVISA. CMED - listas de preços - março de 2024. https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos (accessed 2 Apr2024).

29 BPS - Banco de Preços em Saúde. https://bps.saude.gov.br/login.jsf (accessed 2 Apr2024).

30 Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C *et al.* Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2022; **75**: 690–701.

31 Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD *et al.* Oral Valganciclovir Is Noninferior to Intravenous Ganciclovir for the Treatment of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2007; **7**: 2106–2113.

32 Brasil. Banco de Preços em Saúde. BPS - Banco de Preços em Saúde. Ministério da Saúde. 2024.https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos (accessed 30 Nov2023).

33 Halex Istar. Cymevir - Bula do profissional de saúde. https://www.halexistar.com.br/static/arquivos/downloads/bula-ps-3616199.pdf (accessed 5 May2024).

34 Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M *et al.* Maribavir for refractory or resistant cytomegalovirus infections in hematopoietic-cell or solid-organ transplant recipients: A randomized, dose-ranging, double-blind, phase 2 study. In: *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press, 2018, pp 1255–1264.

35 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; : n71–n71.

36 Study Details | Efficacy and Safety Study of Maribavir Treatment Compared to Investigator-assigned Treatment in Transplant Recipients With Cytomegalovirus (CMV) Infections That Are Refractory or Resistant to Treatment

With Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir | ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02931539 (accessed 2 Apr2024).

37 Hirji I, Cocks K, Moreno-Koehler A, Sundberg A. Healthcare resource utilization of maribavir versus investigator-assigned therapy in transplant recipients with cytomegalovirus infection refractory (with or without genotypic resistance) to prior treatment: Exploratory analysis of the Phase 3 SOLSTICE trial. *Transplant Infectious Disease* 2023; **25**. doi:10.1111/tid.14064.

38 Bassel M, Romanus D, Bo T, Sundberg AK, Okala S, Hirji I. Retrospective chart review of transplant recipients with cytomegalovirus infection who received maribavir in the Phase 3 SOLSTICE trial: Data at 52 weeks post-maribavir treatment initiation. *Antivir Ther* 2023; **28**. doi:10.1177/13596535231195431.

39 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I *et al.* RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ* 2019; **366**: 1–8.

40 GRADEpro - GDT. https://gdt.gradepro.org/app/#projects/p_212a4a32-1b43-5543-8335-47e4db8f951d_9ed4ec9e-426d-4ff6-a92a-a03d0a997a67/evidence-syntheses/553031f0-feab-4edf-ae42-0c8382c9bafd/quality-of-evidence (accessed 2 Apr2024).

41 Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas - Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília, 2014.

42 ABTO. RTB - Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2015-2022). 2022; **4**. doi:10.000.

43 Portaria nº 766, de 14 de setembro de 2023 — Ministério da Saúde. https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/legislacao/portaria-no-766-de-14-de-setembro-de-2023/view (accessed 2 Apr2024).

44 SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp (accessed 2 Apr2024).

45 Robin K. Avery, Sophie Alain, Barbara D. Alexander, Emily A. Blumberg, Roy F. Chemaly, Catherine Cordonnier *et al.* Supplement - Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2022; **75**.

46 Ministério da Saúde. *PCDT para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. 2024https://www.gov.br/aids.

47 Sistema Nacional de Transplantes — Ministério da Saúde. https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt (accessed 2 Apr2024).

48 Gardiner BJ, Bailey JP, Percival MA, Morgan BA, Warner VM, Lee SJ *et al.* Incidence and severity of cytomegalovirus infection in seropositive heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2023; **37**. doi:10.1111/ctr.14982.

49 Hakimi Z, Ferchichi S, Aballea S, Odeyemi I, Toumi M, English M *et al.* Burden of cytomegalovirus disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a national, matched cohort study in an inpatient setting. *Curr Res Transl Med* 2018; **66**: 95–101.

50 Bittencourt AA, Cereda RF, de Paula MDN, Faustino VL, Batista P de M, Polis TJB *et al.* INFECÇÕES POR CMV APÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS EM UM CENTRO DE TRANSPLANTE NO BRASIL. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2023; **27**: 103253.

51 Jinnouchi F, Mori Y, Yoshimoto G, Yamauchi T, Nunomura T, Yurino A *et al.* Incidence of refractory cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2022; **115**: 96–106.

52 Istar H. Cymevir - Bula do profissional de saúde. https://www.halexistar.com.br/static/arquivos/downloads/bula-ps-3616199.pdf.

53 A PRQ e FS. Valcyte - Bula do profissional de saúde. 2024.https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/valcyte/Valcyte%20-%20Bula%20para%20Profissionais.pdf.

54 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Recommendations | Maribavir for treating refractory cytomegalovirus infection after transplant | Guidance. https://www.nice.org.uk/guidance/ta860/chapter/1-Recommendations (accessed 2 Apr2024).

55 Scottish Medicines Consortium (SMC). maribavir film-coated tablets (Livtencity®) Takeda UK Ltd. 2023www.scottishmedicines.org.uk.

56 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). maribavir. https://www.cadth.ca/maribavir (accessed 2 Apr2024).

57 Haute Autorité de Santé (HAS). LIVTENCITY (maribavir). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3417696/fr/livtencity-maribavir (accessed 2 Apr2024).

58 Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Maribavir: Tablet 200 mg; Livtencity®. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/maribavir-livtencity-PSD-November-2023 (accessed 2 Apr2024).

59 ANVISA. Consultas - Ensaios Clínicos - Resultados . https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=B25&fasesEstudo=3,4,12,10 (accessed 16 Jul2024).

60 Clinical Trials. Search for: Cytomegalovirus Infections, Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies, Phase: 3, 4, Interventional studies | Card Results |.

https://clinicaltrials.gov/search?cond=Cytomegalovirus%20Infections&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int (accessed 16 Jul2024).

61 Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. https://www.cortellis.com/intelligence/home.do (accessed 16 Jun2024).

APÊNDICES

Apêndice 1 - Estratégia de busca conduzida em 14/03/2024

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
PubMed	((("Cytomegalovirus Infections"[Mesh]) OR ("Cytomegalovirus Infections"[Title/Abstract]) OR ("Infection, Cytomegalovirus"[Title/Abstract]) OR ("Infections, Cytomegalovirus"[Title/Abstract]) OR (Disease, Cytomegalic Inclusion[Title/Abstract]) OR (Inclusion Disease, Cytomegalic[Title/Abstract]) OR ("Inclusion Disease"[Title/Abstract]) OR ("Inclusion Diseases"[Title/Abstract]) OR (Cytomegalovirus Infections, Severe[Title/Abstract]) OR (Infection, Severe Cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR (Infection, Perinatal Cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR ("Perinatal CMV Infection"[Title/Abstract]) OR ("Congenital Cytomegalovirus Infection"[Title/Abstract]) OR ("Congenital Cytomegalovirus Infections"[Title/Abstract]) OR ("Cytomegalovirus Infection, Congenital"[Title/Abstract]) OR ("Congenital CMV Infection"[Title/Abstract]) OR ("CMV Infection, Congenital"[Title/Abstract]) OR ("Congenital CMV Infections"[Title/Abstract]) OR ("Cytomegalovirus Colitis"[Title/Abstract]) OR ("Colitis, Cytomegalovirus"[Title/Abstract]) OR (Cytomegalovirus Colitides[Title/Abstract]) OR (Inclusion, Cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR (Inclusion, CMV[Title/Abstract]) AND (1000/1/1:2024/3/14[pdat])) AND (("maribavir" [Supplementary Concept]) OR ("maribavir"[Title/Abstract]) OR ("benzimidavir"[Title/Abstract]) OR ("1263W94"[Title/Abstract]) OR ("GW 1263"[Title/Abstract]) OR ("GW-1263"[Title/Abstract]) OR ("BW 1263W94"[Title/Abstract]) OR ("BW-1263W94"[Title/Abstract]) OR ("GW257406X"[Title/Abstract]) AND (1000/1/1:2024/3/14[pdat]))) AND ((transplant[Title/Abstract]) OR (transplants[Title/Abstract]) OR ("Transplants"[Mesh]) OR ("Grafts"[Title/Abstract]) OR ("Graft"[Title/Abstract]))	70
Embase	#1. 'cytomegalovirus infection'/syn #2. 'transplantation'/syn #3. 'benzimidavir'/syn #4. #1 AND #2 AND #3 #5. #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim	291
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Cytomegalovirus Infections] explode all trees #2 (cytomegalovirus infection):ti,ab,kw #3 MeSH descriptor: [Transplants] explode all trees #4 (Transplants):ti,ab,kw #5 maribavir #6 benzimidavir #7 1263W94 #8 GW 1263 #9 GW-1263 #10 #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 #11 #1 OR #2 #12 (Transplant):ti,ab,kw #13 #3 OR #4 OR #12 #14 #10 AND #11 AND #13	47
LILACS	((((mh:("Infecções por Citomegalovirus"))) OR (doença viral das glândulas salivares) OR (doença de inclusão) OR (doença de inclusão citomegálica) OR (doença de inclusão por citomegalovírus) OR (citomegalovirose de inclusão) OR (colite por citomegalovírus) OR (infecção grave por citomegalovírus) OR (infecção severa por citomegalovírus) OR (infecções graves por citomegalovírus) OR (infecções severas por citomegalovírus) OR (inclusões por citomegalovírus nos túbulos renais) OR (inclusões nos	0

	túbulos renais por citomegalovírus) OR (inclusão por citomegalovírus nos túbulos renais) OR (inclusão nos túbulos renais por citomegalovírus) OR (inclusão por citomegalovírus) OR (inclusões por cmv) OR (inclusão por cmv) OR (inclusões por citomegalovírus) OR (inclusões citomegálicas) OR (infecção por citomegalovírus congênita) OR (infecção congênita por citomegalovírus) OR (infecção congênita por cmv) OR (infecção perinatal por citomegalovírus) OR (infecção perinatal por cmv) OR (c01.925.256.466.245)) OR (infecções por citomegalovirus)) AND ((((mh:("Transplantes"))) OR (enxertos) OR (enxertos de tecidos) OR (transplantes de tecidos) OR (transplantes de células) OR (enxertos de órgãos) OR (transplantes de órgãos) OR (a01.941) OR (vs2.006.002.010.001)) OR (transplantes) OR (transplante)) AND ((maribavir) OR (benzimidavir) OR (5,6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-beta-l-ribofuranosylbenzimidazole) OR (1263w94) OR (1263-w-94) OR (gw 1263) OR (gw-1263) OR (bw 1263w94) OR (bw-1263w94) OR (gw 257406x) OR (gw257406x) OR (gw-257406x))	
Total		**408**

Apêndice 2 - Estudo excluídos na fase de elegibilidade e justificativa

Ano	Título	Justificativa
2008	*Maribavir: A new oral anti-cytomegalovirus drug*	Tipo de publicação
2010	*Oral maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infections in transplant recipients*	Tipo de publicação
2012	*Maribavir for Treatment of Resistant or Refractory CMV Infections in Transplant Recipients*	Tipo de publicação
2012	*MBV use in practice for cytomegalovirus (CMV) infection at six French transplant centres*	Tipo de publicação
2013	*Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation*	Tipo de publicação
2013	*Erratum: Efficacy and Safety of Maribavir Dosed at 100 mg Orally Twice Daily for the Prevention of Cytomegalovirus Disease in Liver Transplant Recipients: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Controlled Trial (American Journal of Transplantation (2012) 12(11) (3021–3030), (S1600613522271287), (10.1111/j.1600-6143.2012.04231.x))*	Tipo de publicação
2013	*Cytomegalovirus in solid organ transplantation*	Tipo de publicação
2016	*Cytomegalovirus Infection after CD34+-Selected Hematopoietic Cell Transplantation*	Intervenção
2016	*Study for the Treatment of Cytomegalovirus (CMV) Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients*	População errada
2017	*A study to determine how safe and effective maribavir versus standard of care is in treating cytomegalovirus in transplant patients*	Tipo de publicação
2017	*A study to determine how safe and effective maribavir versus valganciclovir is in treating cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant patients*	Tipo de publicação
2017	*Maribavir for treatment of cytomegalovirus infections resistant or refractory to ganciclovir or foscarnet in solid organ transplant recipients: A phase 2 study*	Tipo de publicação
2019	*Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study*	Desenho de estudo
2023	*Maribavir for the Management of Cytomegalovirus in Adult Transplant Recipients: A Review of the Literature and Practical Considerations*	Tipo de publicação
2023	*Anti-CMV therapy, what next? A systematic review*	Desenho de estudo
2023	*Single-Center Experience with Maribavir for the Treatment of CMV Infection in Solid Organ Transplant Recipients*	Tipo de publicação
2023	*Real World Experience with Maribavir for the Treatment of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients*	Tipo de publicação
2024	*Resource Use and Financial Impact of Oral Step-Down Therapy for Resistant Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients*	Desenho de estudo