Brasília, DF | Novembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO Nº 947

Valganciclovir e **ganciclovir** para profilaxia e terapia preemptiva de infecções por citomegalovírus (CMV) e tratamento da doença por CMV após transplante de órgão sólidos (TOS) e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

2024 Ministério da Saúde.

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

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

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

Monitoramento do horizonte tecnológico
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS
Aline do Nascimento

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

Análise qualitativa das Contribuições recebidas por meio da consulta pública
COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Melina Sampaio de Ramos Barros
Andrija Oliveira Almeida
Clarice Moreira Portugal
Andrea Brígida de Souza

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.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custos, efetividade e razão de custo-efetividade incremental para profilaxia em TCTH 37

Tabela 2. Custos, efetividade e razão de custo efetividade incremental para profilaxia em TOS 39

Tabela 3. Custos, efetividade e razão de custo efetividade incremental para terapia preemptiva em TOS 41

Tabela 4. Cenários de *market share* 42

Tabela 5. Impacto orçamentário da profilaxia em TOS 45

Tabela 6. Impacto orçamentário da profilaxia em TCTH 45

Tabela 7. Impacto orçamentário da terapia preemptiva em TOS 46

Tabela 8. Impacto orçamentário do tratamento da doença por CMV após profilaxia 47

Tabela 9. Impacto orçamentário do tratamento da doença por CMV após terapia preemptiva 47

Tabela 10. Impacto orçamentário do tratamento da doença por CMV sem prevenção 48

Tabela 11. Contribuições técnico-científicas da Consulta Pública nº 61/2024, de acordo com a origem. 55

Tabela 12. Características demográficas dos participantes da Consulta Pública nº 61/2024. 55

Tabela 13. Desfechos clínicos utilizados na avaliação de profilaxia em TCTH 123

Tabela 14. Parâmetros variados nas análises de sensibilidade de profilaxia em TCTH 125

Tabela 15. Custo de tratamento com ganciclovir para profilaxia em TCTH 128

Tabela 16. Custo de tratamento com valganciclovir para profilaxia em TCTH 128

Tabela 17. Parâmetros da análise de sensibilidade para profilaxia em TCTH 129

Tabela 18. Desfechos clínicos utilizados na avaliação de profilaxia em TOS 131

Tabela 19. Custos do ganciclovir para profilaxia em TOS renal e não renal 136

Tabela 20. Custos do valganciclovir para profilaxia em TOS renal 136

Tabela 21. Custos do valganciclovir para profilaxia em TOS não renal 137

Tabela 22. Parâmetros da análise de sensibilidade para análise de custo-minimização na profilaxia em TOS renal 137

Tabela 23. Parâmetros da análise de sensibilidade na análise de custo-minimização para profilaxia em TOS não renal 138

Tabela 24. Desfechos clínicos utilizados na análise de custo-efetividade - terapia preemptiva em TOS 140

Tabela 25. Parâmetros variados nas análises de sensibilidade de terapia preemptiva em TOS 142

Tabela 26. Custos do ganciclovir para terapia preemptiva em TOS 145

Tabela 27. Custos do valganciclovir para terapia preemptiva em TOS 145

Tabela 28. Parâmetros da análise de sensibilidade para terapia preemptiva em TOS 145

Tabela 29. Custos, efetividade e razão de custo efetividade incremental para profilaxia em TCTH 146

Tabela 30. Custos, efetividade e razão de custo efetividade incremental para profilaxia em TOS 148

Tabela 31. Custos, efetividade e razão de custo efetividade incremental para terapia preemptiva em TOS 153

Tabela 32. Microcusteio Ganciclovir para tratamento da doença por CMV em TOS e TCTH 169

Tabela 33. Microcusteio Valganciclovir para tratamento da doença por CMV em TOS e TCTH 169

Tabela 34. Transplantes realizados no SUS (2013 a 2022) 170
Tabela 35. Taxa de crescimento anual de transplantes realizados 171
Tabela 36. Projeção de transplantes a serem realizados (2025 a 2029) 171
Tabela 37. População elegível para profilaxia em TOS (2025 a 2029) 172
Tabela 38. População elegível para profilaxia em TCTH (2025 a 2029) 172
Tabela 39. População elegível para terapia preemptiva em TOS (2025 a 2029) 173
Tabela 40. Probabilidades de incidência de doença por CMV para cálculo da população elegível ao tratamento 174
Tabela 41. População elegível para tratamento após a profilaxia 174
Tabela 42. População elegível para tratamento após a terapia preemptiva 175
Tabela 43. População elegível para tratamento sem prevenção 175
Tabela 44. Cenários de *market share* para o ganciclovir e valganciclovir 176
Tabela 45. Impacto orçamentário da profilaxia em TOS 176
Tabela 46. Impacto orçamentário da profilaxia em TCTH 177
Tabela 47. Impacto orçamentário da terapia preemptiva em TOS 178
Tabela 48. Impacto orçamentário do tratamento da doença por CMV após profilaxia em TCTH e TOS 179
Tabela 49. Impacto orçamentário do tratamento da doença por CMV após terapia preemptiva em TCTH e TOS 179
Tabela 50. Impacto orçamentário do tratamento da doença por CMV sem prevenção em TCTH e TOS 180

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Definições e conceitos associados a manifestações clínicas por citomegalovírus. 17
Quadro 2. Descrição técnica do ganciclovir e valganciclovir. 24
Quadro 3. Preços do ganciclovir e valganciclovir conforme tabela CMED. 26
Quadro 4. Preços do ganciclovir e valganciclovir em compras públicas. 27
Quadro 5. Custos para profilaxia em TCTH 28
Quadro 6. Custos para profilaxia em TOS 28
Quadro 7. Custos para terapia preemptiva em TOS 29
Quadro 8. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "*outcomes*" [desfecho] e "*study type*" [tipo de estudo]). 30
Quadro 9. Características do modelo de ACE para profilaxia em TCTH 36
Quadro 10. Características do modelo de ACM para profilaxia em TCTH 37
Quadro 11. Características do modelo de ACE para profilaxia em TOS 38
Quadro 12. Características do modelo de ACM para profilaxia em TOS 39
Quadro 13. Características do modelo de ACE para terapia preemptiva em TOS 40
Quadro 14. Características do modelo de ACM para terapia preemptiva em TOS 41

Quadro 15. Manifestações favoráveis à incorporação das tecnologias em avaliação verificadas nas contribuições enviadas à CP nº 61/2024. 56
Quadro 16. Contribuições sobre os efeitos positivos e efeitos negativos das tecnologias em avaliação. 58
Quadro 17. Contribuições sobre os efeitos positivos e efeitos negativos de outras tecnologias para a mesma condição de saúde. 59
Quadro 18. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e “study type” [tipo de estudo]). 79
Quadro 19. Estratégia de busca nas plataformas consultadas 80
Quadro 20. Caracterização dos estudos incluídos. 84
Quadro 21. Resultado do RoB 1.0 e do RoB 2.0 para os estudos individuais de cada revisão sistemática. 87
Quadro 22. Resultado do AMSTAR-2 para os estudos incluídos. 88
Quadro 23. Valores de risco relativo dos estudos individuais da revisão sistemática de Vernooij para infecção por CMV. 91
Quadro 24. Valores de risco relativo dos estudos individuais da revisão sistemática de Vernooij para perda do enxerto 92
Quadro 25. Avaliação da qualidade da evidência para profilaxia em indivíduos com TCTH. 96
Quadro 26. Avaliação da qualidade da evidência para profilaxia em indivíduos com TOS. 97
Quadro 27. Avaliação da qualidade da evidência para terapia preemptiva em indivíduos com TOS. 99
Quadro 28. Características do modelo de avaliação de custo-efetividade para profilaxia em TCTH 121
Quadro 29. Custos aplicados no modelo de profilaxia em TCTH 124
Quadro 30. Custos para tratamento da doença por CMV com ganciclovir 124
Quadro 31. Características do modelo de ACM para profilaxia em TCTH 126
Quadro 32. Características do modelo de ACE para profilaxia em TOS 129
Quadro 33. Parâmetros variados nas análises de sensibilidade de profilaxia em TOS 133
Quadro 34. Características do modelo de ACM para profilaxia em TOS 134
Quadro 35. Características do modelo de ACE para terapia preemptiva em TOS 139
Quadro 36. Custos aplicados na análise de custo-efetividade - profilaxia em TOS 141
Quadro 37. Características do modelo de ACM para terapia preemptiva em TOS 143
Quadro 38. Custos unitários de ganciclovir e valganciclovir considerados na AIO 168

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Relação sorologia do doador/receptor com a profilaxia e terapia preemptiva. 19
Figura 2. Transformação do pró-fármaco valganciclovir em ganciclovir 22
Figura 3. Frequência de tecnologias citadas para a mesma condição de saúde na Consulta Pública nº 61/2024. 59
Figura 4. Fluxograma da seleção dos estudos. 83

Figura 5. Modelo de árvore de decisão para a profilaxia 119
Figura 6. Modelo de árvore de decisão para a terapia preemptiva 120
Figura 7. Gráfico em tornado da análise de sensibilidade determinística da ACE para profilaxia em TCTH 147
Figura 8. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para profilaxia em TCTH 147
Figura 9. Gráfico em tornado da análise de sensibilidade determinística da ACM para profilaxia em TCTH 148
Figura 10. Gráfico em tornado da análise de sensibilidade determinística da ACE para profilaxia em TOS 150
Figura 11. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para profilaxia em TOS 150
Figura 12. Gráfico em tornado da análise de sensibilidade determinística da ACM para profilaxia em TOS renal 151
Figura 13. Gráfico em tornado da análise de sensibilidade determinística da ACM para profilaxia em TOS não renal 153
Figura 14. Gráfico em tornado da análise de sensibilidade determinística da análise de custo-efetividade para terapia preemptiva em TOS 154
Figura 15. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para terapia preemptiva em TOS 154
Figura 16. Gráfico em tornado da análise de sensibilidade determinística da análise de custo-minimização para terapia preemptiva em TOS 155

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO 9
2. CONFLITO DE INTERESSES 9
3. RESUMO EXECUTIVO 10
4. INTRODUÇÃO 15
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença 15
4.2 Métodos de diagnóstico 17
4.3 Intervenções terapêuticas 18
4.4 Recomendações internacionais para o tratamento da Doença por CMV 19
5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS 21
Ganciclovir e valganciclovir 21
Ganciclovir 22
Valganciclovir 23
5.1. Preços e custos das intervenções terapêuticas 26
Profilaxia em TCTH: ganciclovir e valganciclovir 28
Profilaxia em TOS: ganciclovir e valganciclovir 28
Terapia preemptiva em TOS: ganciclovir e valganciclovir 29
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 29
6.1. Profilaxia e TCTH 30
Redução da mortalidade 30
Infecção por CMV 31
Doença por CMV 31
6.2. Profilaxia e TOS 32
Redução da mortalidade 32
Infecção por CMV 32
Doença por CMV 32
Perda do enxerto 32
Eventos adversos graves 33
6.3. Terapia preemptiva e TOS 33
Redução da mortalidade 33
Doença por CMV 33
Perda do enxerto 34
Eventos adversos graves 34
6.4. Qualidade geral das evidências (GRADE) 34

6.5. Balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia 35
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 35
7.1. Avaliação econômica 35
7.2. Impacto orçamentário 42
8. ACEITABILIDADE 48
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE 49
10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS 49
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 50
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS 51
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE 53
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 53
15. CONSULTA PÚBLICA 54
16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC 63
REFERÊNCIAS 65
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS 74
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA 116
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 166

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório de Recomendação se refere à avaliação da incorporação dos medicamentos valganciclovir comprimido e ganciclovir intravenoso para o tratamento e a profilaxia de infecções por citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados no Sistema Único de Saúde (SUS) demandada pela Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (CGSNT/DAET/SAES/MS). Os estudos que compõem este Relatório foram elaborados pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do valganciclovir e do ganciclovir, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ganciclovir e valganciclovir

Indicação: Profilaxia e tratamento de infecção por citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados.

Demandante: Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (CGSNT/DAET/SAES/MS).

Introdução: Receptores de transplantes de órgãos sólidos (TOS) e de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) enfrentam um risco aumentado de infecções oportunistas devido à necessária imunossupressão para evitar a rejeição do enxerto, destacando-se a infecção pelo CMV. Essa condição pode levar a complicações graves, incluindo rejeição aguda do enxerto, perda do transplante, aumento da mortalidade, além de custos hospitalares elevados. O diagnóstico da infecção por CMV é feito principalmente por antigenemia pp65 e PCR, com a PCR sendo mais precisa. O tratamento inclui antivirais como ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e cidofovir. No Brasil, o foscarnet não é aprovado pela Anvisa e o cidofovir teve seu registro cancelado em 2023, limitando as opções de tratamento. As estratégias preventivas são profilaxia antiviral, administrada a todos ou a subgrupos de pacientes, e terapia preemptiva, que monitora a carga viral para iniciar o tratamento precocemente. Desse modo, o Relatório buscou analisar a eficácia, a efetividade e a segurança do ganciclovir e do valganciclovir para profilaxia, terapia preemptiva e tratamento da infecção por CMV em pacientes submetidos ao TOS ou TCTH, considerando as evidências científicas disponíveis para essa população.

Pergunta: Os medicamentos ganciclovir e valganciclovir são eficazes, efetivos e seguros, quando comparado ao placebo, para profilaxia, terapia preemptiva e/ou tratamento de infecção por CMV, em indivíduos submetidos ao TOS ou TCTH?

Evidências clínicas: O ganciclovir foi avaliado em diferentes contextos terapêuticos, no entanto, os resultados obtidos por meio da estratégia de busca estruturada nas bases de dados PubMed, Cochrane e Embase retornaram abordagens de profilaxia e terapia preemptiva, em cinco e em duas revisões sistemáticas, respectivamente. Não foram encontradas evidências diretas de efetividade e segurança no tratamento da doença por CMV. As revisões sistemáticas analisaram a eficácia e a segurança de diferentes estratégias de terapia preemptiva e profilaxia para infecção por CMV em pacientes submetidos ao TCTH e TOS. Em relação à mortalidade, os estudos apresentaram resultados variados, com alguns sugerindo uma tendência desfavorável ao uso de ganciclovir intravenoso (IV) em receptores de TCTH, enquanto outros mostraram uma redução significativa do risco de morte em receptores de TCTH tratados com ganciclovir IV. Quanto à infecção e doença por CMV, o uso de ganciclovir IV demonstrou consistentemente uma redução na incidência desses eventos em receptores de TCTH e TOS, conforme evidenciado por diferentes ensaios clínicos randomizados (ECR). Além disso, a terapia com ganciclovir IV ou oral também foi associada a uma redução significativa na perda do enxerto em receptores de TOS. No entanto, o tratamento com ganciclovir IV ou oral também mostrou um aumento do risco de eventos adversos graves, como leucopenia e disfunção renal, embora os resultados tenham sido inconsistentes entre os estudos. As buscas realizadas não identificaram revisões sistemáticas e estudos primários que comparam o uso de valganciclovir com placebo e, por isso, foram avaliadas evidências adicionais que comparam ganciclovir e valganciclovir. Quatro ECRs foram analisados e não foram observadas diferenças clínicas entre os medicamentos para uso nas indicações de profilaxia em TOS, preemptivos em TOS e TCTH e tratamento da doença por CMV em TOS.

Avaliação econômica: Foram realizadas seis avaliações econômicas: três análises de custo-efetividade (ACE) para comparar ganciclovir com placebo em profilaxia em TOS e TCTH e terapia preemptiva em TOS, e três análises de custo-minimização (ACM) para comparar custos entre ganciclovir e valganciclovir nas mesmas indicações. Profilaxia em TCTH: a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada por morte evitada em um ano focando na infecção por CMV como desfecho primário, doença por CMV como desfecho secundário e mortes evitadas como desfecho finalístico. A RCEI estimada para a profilaxia em TCTH foi correspondente a -R$ 366.193,82 por morte evitada em um ano utilizando o ganciclovir. A ACM mostrou um custo incremental de R$ 24.683,99 com a utilização do valganciclovir para a mesma

indicação. Profilaxia em TOS: a RCEI foi calculada por morte evitada em um ano focando na infecção por CMV como desfecho primário, doença por CMV como desfecho secundário e mortes evitadas como desfecho finalístico. A RCEI foi igual a R$ 1.832.146,77 por morte evitada em um ano utilizando o ganciclovir e a ACM apresentou o custo incremental de R$ 27.066,19 para a profilaxia em TOS renal e R$ 3.244,19 para profilaxia em TOS não renal, ambos com a utilização do valganciclovir. Terapia preemptiva em TOS: A RCEI foi calculada por morte evitada em um ano focando na ocorrência da doença por CMV como desfecho primário e mortes evitadas como desfecho finalístico. A RCEI foi igual a R$ 361.760,92 por morte evitada em um ano utilizando o ganciclovir e, a ACM com custo incremental de R$ 3.860,17 ao realizar a terapia com ganciclovir em relação ao valganciclovir. Na análise probabilística dos três modelos de ACE, a maioria dos cenários estimados indicaram que o ganciclovir representa maior custo e maior efetividade incremental em relação ao placebo.

Análise de impacto orçamentário: A princípio, com base nas evidências clínicas encontradas, a análise foi realizada considerando a incorporação do ganciclovir IV (bolsa com 250 mL) e do valganciclovir oral (comprimido de 450 mg) em três indicações: para a profilaxia em indivíduos receptores de TOS, a profilaxia em indivíduos receptores de TCTH e a terapia preemptiva em indivíduos receptores de TOS. As populações foram estimadas utilizando o método epidemiológico. Foram incluídos os custos médicos diretos de aquisição dos medicamentos, internação e administração. O horizonte temporal foi de cinco anos sob a perspectiva do SUS. Para cada uma das indicações, foram propostas duas estimativas de *market share*, que consideram a difusão das tecnologias em diferentes taxas. Na profilaxia em TOS, os Cenários 1 e 2 resultaram em impacto orçamentário de R$ 923.636.209,69 e R$ 1.359.929.201,51 ao final de cinco anos. Na profilaxia em TCTH, os Cenários 1 e 2 resultaram em impacto orçamentário de R$ 490.617.656,64 e R$ 743.568.340,82. Na terapia preemptiva em TOS, os Cenários 1 e 2 resultaram em impacto orçamentário de R$ 89.991.727,79 e R$ 98.989.178,36, ao final de cinco anos. Considerando as recomendações internacionais e o uso consagrado das tecnologias, considerou-se o tratamento da doença por CMV em TOS e TCTH, para os Cenários 1 e 2, resultando em um impacto orçamentário de R$ 143.916.962,27 e R$ 201.598.060,66, ao final de cinco anos, respectivamente.

Recomendações internacionais: O NICE, no Reino Unido, recomenda ganciclovir e valganciclovir para infecção por CMV pós TCTH alogênico, com monitoramento regular e início da terapia preemptiva se os níveis aumentarem. No Canadá, não há recomendação pelo CDA, mas valganciclovir e ganciclovir são usados como primeira linha para terapia preemptiva para CMV pós-transplante. Na Austrália, o PBAC recomendou valganciclovir para profilaxia em pacientes de TOS com risco de doença por CMV. O SMC, na Escócia, incorporou valganciclovir para prevenir doença por CMV em pacientes CMV negativos que receberam TOS de um doador CMV positivo. A HAS, na França, aprovou valganciclovir para terapia preemptiva em indivíduos CMV negativos que receberam TOS de um doador CMV positivo e, em 2018, preconizou o uso dos medicamentos para terapia preemptiva para TCTH.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Não foram detectadas tecnologias no horizonte tecnológico para o tratamento de primeira linha de infecção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) em pacientes adultos submetidos a um transplante de órgãos sólidos (TOS) e pacientes submetidos a transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

Considerações finais: Receptores de TOS e TCTH são suscetíveis a infecções oportunistas, como CMV. O manejo com valganciclovir e ganciclovir está previsto em bula, mas não disponível na Rename. Apesar de não terem sido identificadas evidências que comparassem ganciclovir ou valganciclovir ao placebo para o tratamento da doença por CMV, foi identificado um estudo comparativo entre os medicamentos para o tratamento em indivíduos submetidos a TOS, que demonstrou sua equivalência terapêutica. Embora haja evidências limitadas acerca do tratamento da doença por CMV com ganciclovir e valganciclovir e no Brasil não tenha diretrizes que preconize a utilização para essa indicação, algumas diretrizes internacionais (Reino Unido, Canadá, Estados Unidos e Suíça) recomendam a utilização dos medicamentos para o tratamento da doença por CMV em indivíduos submetidos ao TOS e TCTH. Os estudos mostraram que a profilaxia com ganciclovir em TCTH tem resultados variados no contexto da redução da mortalidade, mas é eficaz na profilaxia de infecção e doença por CMV em TOS e TCTH. A terapia preemptiva com ganciclovir em TOS mostrou não existir diferença

estatística na mortalidade entre os grupos comparados, mas apresentou efeito protetor para a doença por CMV. As análises econômicas indicaram que o ganciclovir possui maior custo e efetividade incrementais na maioria dos cenários estimados em relação à ausência de profilaxia e terapia preemptiva. A ACM mostrou que o uso de valganciclovir, em comparação ao ganciclovir, resulta custo incremental para o sistema, no entanto, no cenário de utilização para terapia preemptiva em TOS, ganciclovir mostrou-se com custo incremental acima do valganciclovir. As recomendações das agências de ATS internacionais variam, o NICE (Reino Unido) recomenda o uso dos de ganciclovir e valganciclovir para a terapia preemptiva para infecção por CMV pós-TCTH alogênico. Da mesma forma, no Canadá, o CDA recomenda a utilização de ganciclovir e valganciclovir como primeira linha para terapia preemptiva para infecção por CMV pós-transplante. O PBAC (Austrália) recomenda valganciclovir para profilaxia em pacientes de TOS com risco de doença por CMV, o ganciclovir já era utilizado para essa indicação. O SMC (Escócia) e a HAS (França) aprovaram valganciclovir para prevenir CMV em pacientes negativos que receberam TOS de doadores positivos e, em 2018, a França preconizou o uso dos medicamentos para terapia preemptiva para TCTH.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 40/2024 esteve aberta entre 6 e 12/06/2024 e 30 pessoas se inscreveram. No relato, o representante titular, que teve o transplante de dois pulmões realizado há dez anos, mencionou que utilizou ganciclovir tanto para profilaxia quanto para tratamento do CMV. Informou que não percebeu eventos adversos e apontou como único elemento negativo relacionado ao uso do ganciclovir o fato de, para receber a infusão, ter de comparecer três vezes por semana a um hospital localizado em uma cidade diferente da que mora. Nesse sentido, considera que seria oportuna a disponibilização de um medicamento com uma forma de uso mais cômoda.

Recomendação preliminar da Conitec: O Comitê de Medicamentos, em sua 131ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04/07/2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do ganciclovir intravenoso e do valganciclovir oral para a terapia preemptiva de infecção por CMV e para o tratamento da doença por CMV e desfavorável à incorporação do ganciclovir intravenoso e do valganciclovir oral para a profilaxia da infecção por CMV em pacientes adultos submetidos ao TOS e ao TCTH. Considerou-se o uso consagrado das tecnologias, apesar das incertezas nas evidências clínicas encontradas para as indicações propostas, e as estimativas da razão de custo-efetividade incremental e do impacto orçamentário para a profilaxia de infecções por CMV em pacientes pós-transplantes.

Consulta pública: A Consulta Pública (CP) nº 61/2024 foi realizada entre os dias 17/09/2024 e 07/10/2024. Ao todo, foram recebidas 57 contribuições, sendo sete de cunho técnico-científico e 50 de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Todos os respondentes (n = 57) manifestaram-se favoravelmente à recomendação preliminar da Conitec de incorporação, ao SUS, das tecnologias em avaliação. As opiniões defenderam que as vantagens relacionadas à posologia do valganciclovir em termos de desospitalização, com a diminuição do tempo de internação, dos custos e dos riscos aos pacientes, bem como a facilidade de uso. Destacam-se, também, as respostas sobre a necessidade de acesso público aos medicamentos e a relevância deles para a profilaxia do CMV, considerando, particularmente, os receptores CMV negativos de doadores positivos ao vírus. Ademais, os respondentes mencionaram, em menor escala, o fato de os medicamentos serem as melhores opções terapêuticas, considerando a trajetória de uso na prática clínica e as recomendações em diretrizes internacionais; aumentarem a qualidade de vida; apresentarem ganho de sobrevida e tratarem uma infecção muita prevalente. Por fim, foi citada a relevância de avaliação e incorporação do teste PCR para detecção do vírus no SUS. Dentre aqueles que mencionaram ter experiência com as tecnologias em avaliação, foi mencionada a eficácia, como melhora e controle da infecção, bem como o seu caráter preventivo como efeitos positivos ou facilidades dos medicamentos. No que se refere aos efeitos negativos ou dificuldades, sobressaíram os eventos adversos, especialmente, toxicidade renal e mielotoxicidade. Entre as contribuições técnico-científicas, foram identificados comentários sobre a eficácia do ganciclovir e valganciclovir, os quais foram favoráveis à recomendação preliminar para a terapia preemptiva e o tratamento da doença por CMV. No entanto, manifestaram-se contrários à não incorporação da profilaxia para infecção por CMV em

pacientes adultos submetidos ao TCTH e TOS. As referências que deram suporte a essas contribuições já fazem parte do Relatório submetido à CP ou não atendiam à pergunta PICOS deste Relatório.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 135ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07/11/2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do ganciclovir intravenoso e do valganciclovir oral na profilaxia e na terapia preemptiva da infecção e da doença por CMV e no tratamento da doença por CMV após TOS e TCTH, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 944/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, ganciclovir intravenoso e valganciclovir oral para profilaxia e terapia preemptiva para infecção e doença por citomegalovírus (CMV) e tratamento da doença por CMV após transplante de órgão sólidos (TOS) e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União, número 36, seção 1, página 77, em 20 de fevereiro de 2025.

Compêndio Econômico	
Preço CMED[a]	Ganciclovir intravenoso 1 mg/mL bolsa 250 mL • R$ 114,97 (PMVG 18%) Valganciclovir 450 mg 60 cpr • R$ 9.536,29 (PMVG 18%)
Preço médio BPS[b]	Ganciclovir intravenoso 1 mg/mL bolsa 250mL • R$ 80,57 Valganciclovir 450 mg 60 cpr • R$ 7.146,60
Desconto sobre preço CMED[c]	Não se aplica
Custo de tratamento por paciente[d]	Ganciclovir intravenoso 1 mg/mL bolsa 250mL • Profilaxia em TCTH: R$ 18.195,61 • Profilaxia em TOS renal e não renal: R$ 18.195,61 • Terapia preemptiva em TOS: R$ 7.195,25 Valganciclovir 450 mg oral • Profilaxia em TCTH: R$ 42.879,60 • Profilaxia em TOS renal: R$ 45.261,80 • Profilaxia em TOS não renal: R$ 21.439,80 • Terapia preemptiva em TOS: R$ 3.335,08
RCEI final	Ganciclovir intravenoso 1 mg/mL bolsa 250mL • Profilaxia em TCTH: -R$ 366.193,82 por morte evitada em um ano • Profilaxia em TOS: R$ 1.832.146,77 por morte evitada em um ano • Terapia preemptiva em TOS: R$ 361.760,92 por morte evitada em um ano
Custo incremental final[e]	• Profilaxia em TCTH: valganciclovir apresenta custo incremental de R$ 24.683,99 em relação ao ganciclovir • Profilaxia em TOS renal: valganciclovir apresenta custo incremental de R$ 27.066,19 em relação ao ganciclovir • Profilaxia em TOS não renal: valganciclovir apresenta custo incremental de R$ 3.244,19 em relação ao ganciclovir • Terapia preemptiva em TOS: ganciclovir apresenta custo incremental de R$ 3.860,17 em relação ao valganciclovir
População estimada:	Profilaxia • Em TCTH: 4.057 pessoas no 1º ano e 5.176 pessoas no 5º ano • Em TOS: 8.531 pessoas no 1º ano e 9.058 pessoas no 5º ano Terapia preemptiva • Em TOS: 3.792 pessoas no 1º ano e 4.026 pessoas no 5º ano

	Tratamento • Após profilaxia: 1.669 pessoas no 1º ano e 1.856 pessoas no 5º ano • Após terapia preemptiva: 387 pessoas no 1º ano e 420 pessoas no 5º ano • Sem prevenção: 2.887 pessoas no 1º ano e 3.137 pessoas no 5º ano
Impacto Orçamentário	Profilaxia em TCTH • Cenário 1: R$ 48.842.213,54 no 1º ano e R$ 490.617.656,64 em 5 anos • Cenário 2: R$ 109.948.100,77 no 1º ano e R$ 743.568.340,82 em 5 anos Profilaxia em TOS • Cenário 1: R$ 109.382.396,24 no 1º ano e R$ 923.636.209,69 em 5 anos • Cenário 2: R$ 232.513.092,38 no 1º ano e R$ 1.359.929.201,51 em 5 anos Terapia preemptiva em TOS • Cenário 1: R$ 14.112.382,94 no 1º ano e R$ 89.991.727,79 em 5 anos • Cenário 2: R$ 22.182.360,44 no 1º ano e R$ 98.989.178,36 em 5 anos

a. Preço médio da lista de preços de medicamentos – CMED com PMVG 18% – com data da pesquisa em novembro de 2024.
b. Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses, obtida via BPS com data da pesquisa realizada em 8/5/2024.
c. Não foi considerado desconto, pois os preços foram oriundos do BPS (os medicamentos já são adquiridos por alguns estados e municípios) e não houve proposta de preço por parte de qualquer empresa.
d. Considerado apenas o custo de aquisição dos medicamentos.
e. Referente à (ACM) realizada.
Legenda: ACM: análise de custo-minimização; BPS: Banco de Preços em Saúde; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; CMV: citomegalovírus; cpr: comprimido; PMVG: Preço máximo de venda ao Governo; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; TOS: transplante de órgãos sólidos; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Pacientes receptores de transplantes, tanto de órgãos sólidos (TOS) quanto de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), apresentam suscetibilidade aumentada a infecções oportunistas devido à imunossupressão necessária para evitar a rejeição do enxerto[1]. Dentre essas infecções, o citomegalovírus (CMV) destaca-se por sua relevante importância clínica. Esta infecção pode levar a complicações graves, incluindo maior incidência de rejeição aguda do enxerto, perda do transplante, aumento da mortalidade e elevação dos custos hospitalares, relacionados ao prolongamento do período de internação e à maior frequência de readmissões[2].

Os transplantes começaram a ser estudados em 1950 e grande parte das pesquisas concentravam-se no transplante de rim[3]. O conhecimento prévio acerca dos transplantes de pele, até então os únicos transplantes realizados, auxiliou na tentativa de outras intervenções médicas para o tratamento de nefrite, um deles o transplante de rim[3]. O primeiro transplante de rim bem-sucedido foi realizado em 1954[4]. No Brasil, o primeiro transplante renal foi realizado em 1964 e, em 1968, os primeiros transplantes de coração, fígado, intestino e pâncreas foram realizados. Entretanto, os resultados desanimadores levaram à suspensão do procedimento no país[5]. Em 1984 o programa para transplante foi retomado com objetivo de regulamentar a prática, e protocolos começaram a ser estabelecidos[3,4]. Neste contexto, o Brasil tornou-se o país com um dos maiores programas de transplantes de órgãos e tecidos do mundo[5,6].

A tendência de aumento no número de procedimentos é uma realidade no Brasil e, no ano de 2023, houve o maior número de registro de transplantes de órgãos em dez anos [7]. Dados registrados pelo Ministério da Saúde mostram que, além da quantidade de transplantes, o número de doadores também aumentou. De janeiro a setembro de 2023, foram efetivados 6.766 transplantes e 3.060 doações. Em relação às doações, houve um aumento de 17% em comparação com 2022[7].

Desde que o primeiro procedimento foi realizado em 1954, os transplantes se tornaram cada vez mais comuns, com excelentes resultados tanto para os receptores quanto para os doadores de órgãos. Os avanços podem ser atribuídos predominantemente a evolução dos métodos cirúrgicos, esquemas de imunossupressão e as estratégias de prevenção e tratamento de infecções[8]. O uso de medicamentos imunossupressores é necessário para prevenir a perda do enxerto (órgão ou tecido transplantado). Entretanto, como ônus do uso destes medicamentos, os indivíduos tornam-se susceptíveis à ocorrência de infecções, entre elas, infecções oportunistas, que geralmente têm um impacto menor em um hospedeiro saudável, mas possuem potencial para causar doenças mais graves e frequentes em indivíduos imunossuprimidos, principalmente[8,9]. A infecção pelo citomegalovírus é a mais comum nesta população e tem um significativo impacto na morbimortalidade e na sobrevida do enxerto. Dessa forma, a prevenção, o diagnóstico e o tratamento adequado da infecção ativa por CMV melhoram significativamente os resultados do transplante[8–10].

O CMV é um beta-herpesvírus de alta prevalência que infecta a maioria dos indivíduos e, usualmente, é adquirido no início da vida ou 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[10,11]. Em um indivíduo imunocompetente saudável, a infecção por CMV normalmente permanece assintomática. Todavia, em alguns casos, pode se manifestar como uma condição febril inespecífica ou a uma síndrome semelhante à mononucleose infecciosa, exibindo sintomas como febre, linfadenopatia e linfocitose. Após uma progressão autolimitada, o CMV estabelece latência em um conjunto diversificado de células, abrangendo as células endoteliais, as epiteliais, as musculares lisas e os fibroblastos, nas quais o vírus pode se replicar[11].

Embora possa ser uma infecção assintomática em indivíduos imunocompetentes, o CMV pode causar complicações significativas tanto em pacientes receptores de TOS quanto em receptores de TCTH[12]. A literatura evidencia que, apesar das medidas profiláticas, a infecção por CMV após o TOS está relacionada a uma maior probabilidade de rejeição aguda e perda do enxerto, maior mortalidade e maiores despesas associadas a uma maior quantidade de dias de internação hospitalar e frequência de readmissões hospitalares[13]. A patogenicidade do CMV pode ser mais expressiva em situações em que os doadores são soropositivos e os receptores são soronegativos (D+/R-), sendo esses pacientes definidos como de alto risco[14]. Receptores soropositivos possuem imunidade celular específica para o CMV preexistente e, portanto, estão em um risco intermediário para infecção por CMV, estando os receptores de transplantes D+/R+ com um risco maior do que receptores D-/R+, devido ao potencial de superinfecção pelo vírus advindo do doador[11,14].

Além dos efeitos diretos, a infecção por CMV pode estar associada a uma variedade de efeitos indiretos. Nesse sentido, a infecção resulta em imunossupressão e, portanto, tem sido associada ao aumento do risco de algumas infecções bacterianas (incluindo pneumonia) e doenças fúngicas invasivas, como a aspergilose. A infecção por CMV também pode estar associada a reativação de herpesvírus β latentes, como o herpesvírus humano (HHV-6 e HHV-7), que foram relacionados a um aumento do risco de rejeição do aloenxerto. A replicação do CMV também tem sido associada à imunossenescência[15].

Terminologias específicas sobre a infecção e doença por CMV estão disseminadas mundialmente. No Quadro 1 abaixo, encontra-se a sumarização dos conceitos acerca do status da infecção e doença por CMV.

Quadro 1. Definições e conceitos associados a manifestações clínicas por citomegalovírus.

Termo	Conceito
Infecção latente	Ocorre após a resposta imune inicial, quando o vírus persiste em um estado latente, principalmente em células da linhagem mieloide, empregando vários mecanismos para escapar do sistema imunológico e sobreviver[16].
Infecção por CMV	Replicação do CMV em tecidos, sangue ou outros fluidos corporais, independentemente da sintomatologia. Também pode estar associado a reativação de vírus latente[17,18].
Infecção por CMV assintomática	Replicação do CMV sem sinais e sintomas clínicos de doença[10]
Doença do CMV	Infecção por CMV acompanhada de sinais e sintomas clínicos. A doença pode se manifestar tipicamente por meio de febre, mal-estar, linfocitose atípica, leucopenia ou neutropenia, trombocitopenia e elevação das transaminases hepáticas; e doença por CMV em órgãos-alvo (por exemplo, doença gastrointestinal, pneumonite, hepatite, nefrite, miocardite, pancreatite, encefalite, retinite, entre outras) [10]

Fonte: Elaboração própria.

Dados epidemiológicos em relação às infecções por CMV em pacientes receptores de transplantes apresentam divergências entre os países. Tais divergências podem ser consequência das diferentes abordagens metodológicas dos estudos realizados, bem como do manejo, dos recursos e das práticas clínicas de cada local. Globalmente, as taxas de infecção por CMV, dentro de um ano, podem variar de 10,3% a 63,2%[19]. A ocorrência da doença por CMV também apresenta variações de acordo com o tipo de transplante, com a compatibilidade sorológica entre doador e receptor, com os medicamentos imunossupressores utilizados e com a interferência de fatores de risco adicionais inerentes à doença de base[16].

Estudos de mundo real brasileiros foram conduzidos com o objetivo de acompanhar a incidência de infecção e doença por CMV na população transplantada. De Matos et. al (2017) acompanhou 87 pacientes que receberam transplante renal, sendo observado que houve infecção por CMV em 63,2% dos participantes, sendo que 75% dos episódios ocorreram em até 100 dias após o transplante e 25% após os 100 dias[20]. No TCTH, a infecção geralmente ocorre nos primeiros 30 dias após o transplante[16]. Um estudo brasileiro realizado com 340 pacientes receptores soropositivos submetidos ao TCTH apontou que 79,7% dos pacientes apresentam viremia por CMV[21].

4.2 Métodos de diagnóstico

Os dois principais métodos para diagnóstico da infecção pelo CMV são o teste de antigenemia pp65 e a reação em cadeia da polimerase (PCR). A sorologia não apresenta utilidade para o diagnóstico da doença ativa[16]. Por outro lado, o teste de antigenemia é um método rápido para a detecção do CMV fagocitado por neutrófilos no sangue periférico, no qual os anticorpos monoclonais para a proteína pp65 do CMV são utilizados como marcadores precoces e específicos de infecção ativa. Nesse norte, existem vantagens do ensaio de antigenemia, isto é, ele pode ser realizado logo após a coleta de sangue e, aliado a isso, possui um tempo de processamento curto, de aproximadamente 6 horas, o que possibilita o diagnóstico precoce da infecção, além de não requerer equipamentos sofisticados e caros, podendo ser realizado em laboratórios de média capacidade[16].

A quantificação da carga viral do CMV por PCR quantitativa é a principal opção alternativa para o diagnóstico da replicação viral e para a tomada de decisões em relação ao tratamento preventivo e ao monitoramento da resposta ao tratamento. Nessa lógica, esse teste é realizado utilizando a técnica de PCR em tempo real (RT-PCR), o que oferece uma melhor precisão, um tempo de resposta mais rápido e uma maior eficiência, aliada ao menor risco de contaminação. Desse modo, a quantificação por PCR quantitativa parece ser superior, mais sensível e mais rápida do que o ensaio de antigenemia pp65 para o diagnóstico da infecção por CMV e para a detecção da reativação do CMV em pacientes transplantados. Entretanto, a escolha do teste depende de vários fatores, incluindo recursos, expertise técnica, tipo de paciente, tempo, volume da amostra e custo[16].

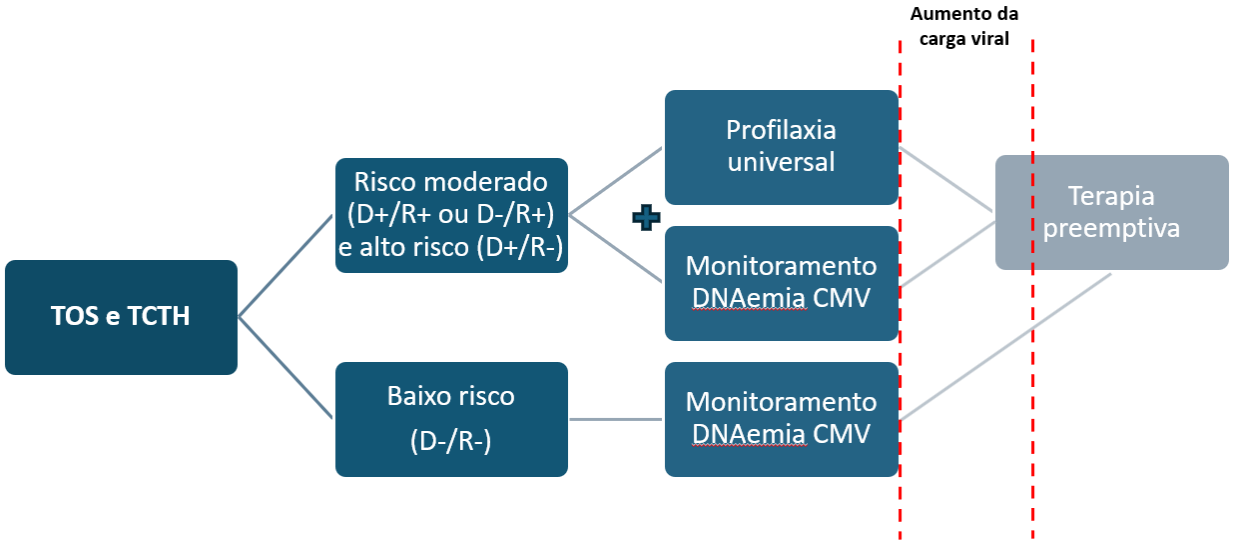
4.3 Intervenções terapêuticas

O uso de medicamentos antivirais são a base para a profilaxia e para o tratamento do CMV em receptores de transplante. Dada a alta frequência de infecção primária por CMV e reativação, as estratégias de prevenção são de suma importância, pois aumentam o sucesso clínico e os resultados do transplante, ao diminuir o risco de infecção e doença por CMV, [15]. Na literatura, as opções mais usuais para o tratamento são o ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir e letermovir, sendo que o foscarnet não possui registro aprovado na ANVISA e o cidofovir teve registro cancelado/caduco em fevereiro de 2023[22,23]. Já o ganciclovir, primeiro composto antiviral aprovado, três décadas após o início do seu uso na clínica, continua sendo o medicamento de primeira linha de tratamento. Dessa maneira, as estratégias de prevenção e tratamento do CMV têm como objetivo diminuir a doença nos órgãos-alvo e a mortalidade associada. As duas principais estratégias de prevenção da infecção e doença por CMV recomendadas após transplante são: profilaxia antiviral e terapia preemptiva[23].

A profilaxia consiste na administração de medicamentos antivirais para todos os pacientes ou para um subgrupo específico. A profilaxia universal ocorre quando os antivirais são prescritos para todos os pacientes submetidos a transplante. A profilaxia específica é uma abordagem direcionada a um subgrupo de pacientes de alto risco, em que o receptor é soronegativo para CMV e o doador é soropositivo, com maior chance de ocorrência de replicação viral após o transplante pela exposição ao CMV detectado no sorotipo do doador (Figura 1)[16]. A profilaxia universal geralmente é iniciada dentro de dez dias após o transplante e é mantida por um período finito[17]. Atualmente, o valganciclovir é o medicamento mais comumente utilizado para a profilaxia, embora não haja consenso sobre o período de uso dos antivirais, a profilaxia geralmente é realizada por três a seis meses após o transplante[16]. Assim, os argumentos a favor da profilaxia sustentam a ideia de que o uso de antivirais preveniria tanto a replicação viral quanto a doença e, portanto, reduziriam os efeitos indiretos da replicação do CMV. Além disso, com esta abordagem, a monitorização laboratorial da replicação viral não seria necessária. Por outro lado, a profilaxia tem maiores custos, maiores chances de eventos adversos relacionados aos medicamentos antivirais e uma maior probabilidade de ocorrência da doença após o término da profilaxia. Outro aspecto a ser considerado, é o aumento da incidência de resistência viral em pacientes submetidos ao TOS que recebem profilaxia antiviral[16].

A terapia preemptiva envolve o monitoramento regular semanal da carga viral de CMV no sangue para detectar a replicação viral precoce. Dessa maneira, uma vez atingido um limiar pré-determinado no monitoramento, idealmente antes do desenvolvimento de sintomas, o tratamento antiviral é iniciado, o que deve prevenir a progressão para a doença por CMV[17]. Todavia, não é possível estabelecer um limite universal para iniciar a terapia[17]. Espera-se que os limites ideais sejam diferentes entre as várias categorias de risco (Figura 1). Não obstante, existe um amplo consenso de que um limite inferior deve ser aplicado em D+/R−, uma vez que o emprego de limites mais altos pode levar a um tempo inadequado para o início e ao aumento da incidência de doenças[17]. Portanto, as vantagens da terapia preemptiva incluem um custo mais baixo e a ausência de efeitos colaterais de medicamentos, pois um antiviral não é utilizado sempre, além da possibilidade teórica de estimular o desenvolvimento e a manutenção de uma resposta imunológica específica ao CMV devido à replicação viral na ausência de medicamentos antivirais[16]. Por outro lado, a terapia preemptiva pode ser difícil de coordenar, dada a logística de testes semanais, a necessidade de revisão dos resultados, o início rápido da terapia após testes positivos e realização de monitoramento e manejo subsequentes[17].

A prevalência de infecção por CMV varia de acordo com os fatores socioeconômicos associados às regiões do mundo. Em países desenvolvidos estima-se que a prevalência de anticorpos contra o vírus varie entre 40 e 60% ao passo que, em países subdesenvolvidos, os índices de soroprevalência variam de 80 a 100% da população[24]. No Brasil, país subdesenvolvido, espera-se que a maioria dos indivíduos tenham tido infecção assintomática por CMV, ou seja, maior prevalência de indivíduos de alto risco e moderado em TOS e TCTH.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 1. Relação sorologia do doador/receptor com a profilaxia e terapia preemptiva.

4.4 Recomendações internacionais para o tratamento da Doença por CMV

No Brasil, não foram encontradas diretrizes e recomendações oficiais para a utilização de ganciclovir e valganciclovir no tratamento da doença por CMV. Contudo, diretrizes internacionais, como a *Medication Guidelines for*

Solid Organ Transplants do Canadá[25], *Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice* dos Estados Unidos[26], a *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients* da Sociedade Internacional de Nefrologia[27], a *UK Guideline on prevention and management of cytomegalovirus (CMV) infection and disease following solid organ transplantation* do Reino Unido[28] e a *The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation* da Suíça[29] recomendam abordagens clínicas para a população de TOS no tratamento da doença por CMV com o uso desses medicamentos. A *European Conference on Infections in Leukaemi (ECIL-7)* [30] possui diretrizes para o tratamento da doença por CMV na população de TCTH.

As diretrizes internacionais estabelecem, para receptores de TOS, que a doença por CMV deve ser tratada com ganciclovir intravenoso (5 mg/kg a cada 12 horas) ou valganciclovir oral (900 mg duas vezes diariamente)[26,29]. O uso de ganciclovir oral, aciclovir ou valaciclovir não é recomendado para o tratamento da doença por CMV pelas diretrizes da Suíça e dos Estados Unidos [26,29]. A dosagem do tratamento antiviral deve ser mantida por um mínimo de duas semanas [26,28,29], com a diretriz canadense recomendando uma duração mínima de três semanas[25]. A duração do tratamento também pode ser definida até a resolução clínica da doença e a erradicação da DNAemia do CMV, conforme limiares especificados pelo laboratório em uma ou duas amostras semanais consecutivas[26,28,29]. Sobre o limiar específico, não há consenso sobre o limite inferior, que pode variar entre inferior a 35 UI/mL e inferior a 200 UI/mL, de acordo com diferentes diretrizes internacionais[25,29].

O valganciclovir oral e o ganciclovir intravenoso são igualmente efetivos como terapia inicial para pacientes com doença por CMV leve a moderada[26,28,29]. Contudo, o ganciclovir intravenoso é preferido para doenças graves e com risco de vida[25,26,29]. Para pacientes sem rejeição concomitante, sugere-se a redução da imunossupressão em casos de doença grave por CMV, resposta clínica inadequada, cargas virais elevadas e citopenia[26,27,29]. Além disso, a terapia adjuvante com imunoglobulina não é recomendada rotineiramente[29]. Durante a fase de tratamento, recomenda-se a monitorização frequente da função renal para orientar os ajustes posológicos, garantindo a segurança e a eficácia do tratamento antiviral[26,28,29].

A diretriz da Sociedade Internacional de Nefrologia fornece algumas recomendações específicas para o manejo da doença por CMV em pacientes transplantados renais. Em pacientes com doença por CMV grave, o tratamento deve ser realizado com ganciclovir intravenoso. Nos casos não graves, é indicado o uso de ganciclovir intravenoso ou valganciclovir oral para adultos. Em pacientes pediátricos receptores de transplante renal, a recomendação é tratar com ganciclovir intravenoso. A terapia deve ser continuada até que não se detecte CMV no plasma[27].

De acordo com as Diretrizes da Conferência Europeia sobre Infecções em Leucemia (ECIL-7)[30], a terapia antiviral com ganciclovir intravenoso (5 mg/kg, duas vezes ao dia, por ao menos três semanas) é recomendada para o tratamento da doença por CMV em indivíduos submetidos a TCTH. No entanto, o foscarnet intravenoso (60 mg/kg, três vezes ao dia,

por ao menos três semanas) pode ser utilizado, caso o ganciclovir não possa ser administrado devido a efeitos tóxicos ou resistência antiviral. O valganciclovir oral (900 mg, duas ao dia, por ao menos três semanas) é uma alternativa terapêutica ao ganciclovir intravenoso ou foscarnet, exceto em pacientes com doença contra o hospedeiro gastrointestinal severa. A adição de imunoglobulina à terapia antiviral pode ser considerada no tratamento da pneumonia por CMV. Para manifestações da doença por CMV diferentes da pneumonia, recomenda-se o uso de ganciclovir intravenoso, valganciclovir ou foscarnet, sem a adição de imunoglobulina. Injeções intravítreas de ganciclovir ou foscarnet podem ser usadas para o tratamento da retinite por CMV, combinadas com a terapia sistêmica. Todas as doses precisam ser adaptadas à função renal do paciente[30]. A diretriz brasileira da Sociedade Brasileira de Terapia Celular e Transplante de Medula Óssea (SBTMO)[31] recomenda o tratamento da doença por CMV nas Diretrizes Europeias (ECIL-7)[30].

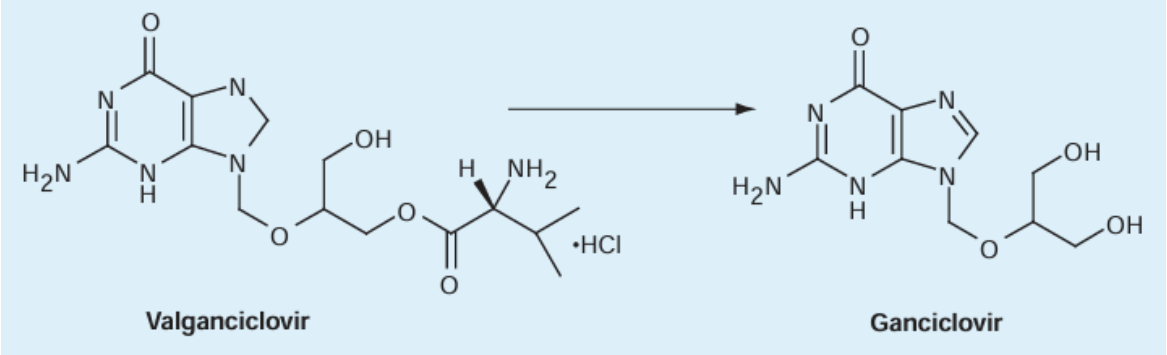
Em contraste com o cenário europeu, o medicamento foscarnet não é uma alternativa terapêutica para a população brasileira, visto que não está aprovado pela Anvisa para a comercialização no país[32].

5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

Ganciclovir e valganciclovir

O ganciclovir é um análogo de nucleosídeo com atividade antiviral contra membros do grupo herpes e alguns outros vírus de DNA. Possui eficácia contra infecções pelo CMV humano, sendo considerado uma terapia de primeira linha no tratamento de infecções que representam risco de vida ou ameaça à visão em pacientes imunocomprometidos[33]. O ganciclovir foi aprovado para a prevenção da doença pelo CMV em receptores de transplante com base na sua eficácia em receptores de transplante de fígado, e está disponível para a comercialização em formas farmacêuticas orais e parenterais. No entanto, a utilidade do ganciclovir oral para profilaxia do CMV é limitada pela sua baixa biodisponibilidade, exigindo doses altas grandes e frequentes. Essas limitações estimularam a busca por novos fármacos, resultando no valganciclovir. O valganciclovir foi originalmente estudado no contexto da retinite por CMV associada ao vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), para a qual foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA). Somente após essa aprovação é que o fármaco foi avaliado em pacientes transplantados[34].

O valganciclovir é um pró-fármaco administrado por via oral e metabolizado pelas enzimas esterases intestinais e hepáticas, sendo rapidamente transformado no fármaco ativo ganciclovir, conforme representado na 2. O valganciclovir é rapidamente e extensivamente hidrolisado, sendo convertido em ganciclovir, resultando em uma biodisponibilidade significativamente maior que o comprimido de ganciclovir (60,9% vs. 5,6%, respectivamente).



Fonte: Humar, 2005.

Figura 2. Transformação do pró-fármaco valganciclovir em ganciclovir

Após a sua conversão, o valganciclovir apresenta o mesmo mecanismo de ação do ganciclovir[35]. O mecanismo de ação primário contra o CMV envolve o bloqueio da replicação do DNA viral pelo ganciclovir-5'-trifosfato (ganciclovir-TP). O bloqueio ocorre por meio de uma inibição potente e seletiva da DNA polimerase viral. A seletividade é amplificada pelo acúmulo de ganciclovir-TP em células infectadas pelo CMV[36].

Ganciclovir

O ganciclovir representou um avanço significativo na terapia de infecções graves por CMV em pacientes imunocomprometidos, uma vez que estudos confirmaram uma considerável atividade *in vitro*. Essa atividade é responsável pela sua eficácia no tratamento de infecções por CMV e, além disso, o ganciclovir possui também um papel na profilaxia e no tratamento precoce de infecções assintomáticas por CMV em populações específicas de pacientes, como os receptores de transplantes[33].

O ganciclovir possui registro ativo na Anvisa nas apresentações de cápsulas 250 mg, solução para infusão 1 mg/mL em bolsas de 100 mL, 250 mL e 500 mL, e pó liofilizado 500 mg para solução injetável. A apresentação em cápsulas possui indicação para o tratamento de manutenção da retinite causada pelo CMV em pacientes imunocomprometidos, cuja retinite esteja estável após terapia de indução apropriada, e para pacientes que receberam TOS [37]. A apresentação em solução para infusão 1 mg/ml em bolsas e em pó liofilizado possuem indicação para o tratamento de infecções por CMV em pacientes imunodeprimidos e na **profilaxia da infecção por CMV em pacientes receptores de transplante**[37]. É recomendado que o medicamento seja armazenado em temperatura ambiente, isto é, entre 15°C e 30°C, protegido da luz e da umidade[37–39].

A administração, no caso das apresentações parenterais, deve ser realizada por infusão intravenosa durante uma hora e o medicamento não deve ser misturado com outros produtos intravenosos. Como o ganciclovir é considerado um potencial teratogênico e carcinogênico em humanos, existem precauções que devem ser tomadas na sua manipulação. Leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, mielossupressão e anemia aplástica foram reações observadas em pacientes tratados com ganciclovir e é recomendado que as células sanguíneas e as plaquetas

sejam monitoradas durante a terapia. Em pacientes com leucopenia grave, neutropenia, anemia e/ou trombocitopenia é recomendado que o tratamento com fatores de crescimento hematopoiético e/ou interrupção da dose seja considerado[38,39]. Outras informações sobre o medicamento estão descritas no Quadro 2.

Valganciclovir

O valganciclovir é o éster de L-valina do ganciclovir e a adição do grupamento valina aumenta sua absorção em aproximadamente dez vezes. Dessa forma, após a ingestão, a biodisponibilidade do ganciclovir a partir do valganciclovir é de aproximadamente 60%, comparada à biodisponibilidade absoluta do ganciclovir oral em receptores de transplante, que é de cerca de 6%[35]. Em 2001, o valganciclovir foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da retinite associada ao HIV e, em 2003, para a prevenção do CMV pós-transplante[35].

O valganciclovir possui registro ativo na Anvisa na apresentação de 450 mg em comprimidos revestidos[40]. O medicamento possui indicações para a **profilaxia da doença por CMV em pacientes adultos e pediátricos receptores de TOS de risco alto (D+/R-) a risco moderado (D+/R+ ou D-/R+).** O ganciclovir oral não pode ser substituído por valganciclovir em comprimidos com base equitativa, ou seja, de um para um. Os pacientes que estejam mudando de ganciclovir cápsulas para valganciclovir devem ser advertidos quanto ao risco de superdose, em caso de ingestão maior que o número prescrito de comprimidos. Assim como o ganciclovir, o valganciclovir é potencialmente teratogênico e carcinogênico em humanos e devem ser adotadas precauções relativas ao manuseio dos comprimidos quebrados. O medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente[41].

A administração do medicamento para a prevenção da doença causada por CMV no transplante de órgãos deve ser realizada com a dose diária de 900mg (dois comprimidos de 450mg), uma vez ao dia. Pacientes pediátricos e pacientes adultos com insuficiência renal devem ter as suas doses devidamente ajustadas. Não foram realizados estudos em adultos com mais de 65 anos de idade. Uma vez que a depuração renal diminui com a idade, o valganciclovir deve ser administrado em pacientes idosos com especial atenção ao seu estado renal[41].

Quadro 2. Descrição técnica do ganciclovir e valganciclovir.

Tipo	Medicamento	
Princípio ativo	**Ganciclovir**	**Valganciclovir**
Nome comercial	Cymevir, Ganciclotrat ®, Ganvirax® e Ganciclovir sódico	Mafusa®, Valcyte® e Cloridrato de valganciclovir
Apresentação	Cymevir®: solução para infusão 1mg/mL em bolsas plásticas de 100 mL, 250 mL ou 500 mL. Ganciclotrat ®: Pó liofilizado para solução injetável 500 mg. Embalagem contendo frasco-ampola + ampola de diluente 10 mL. Ganvirax®: Cápsulas de 250 mg em frasco plástico com 40 cápsula. Ganciclovir sódico: Pó liofilizado para solução injetável 500 mg. Embalagem contendo frasco-ampola + ampola de diluente 10 mL.	Comprimidos revestidos com 450 mg de valganciclovir.
Detentor do registro	Cymevir®: Halex Istar Indústria Farmacêutica SA Ganvirax®: Blau Farmacêutica SA Ganciclotrat®: União Química Farmacêutica Nacional SA Ganciclovir sódico: Eurofarma Laboratórios SA	Mafusa® e cloridrato de valganciclovir: Dr Reddys Farmacêutica Do Brasil Ltda. Valcyte®: Biopas Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
Fabricante	Halex Istar Indústria Farmacêutica SA Blau Farmacêutica SA União Química Farmacêutica Nacional SA Eurofarma Laboratórios SA	Dr. Reddy's Laboratories Limited Patheon Inc.
Indicação aprovada na Anvisa	Prevenção e tratamento de infecções por CMV em pacientes imunodeprimidos e para a prevenção da doença por CMV em pacientes receptores de transplante. Tratamento de manutenção da retinite causada pelo citomegalovírus CMV em pacientes imunocomprometidos, cuja retinite esteja estável após terapia de indução.	Profilaxia da doença por CMV em pacientes adultos e pediátricos receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS) de risco alto (D+/R-) a risco moderado (D+/R+ ou D-/R+).
Indicação proposta	Profilaxia e tratamento de infecções por citomegalovírus (CMV) em pacientes pós-transplantes.	Profilaxia e tratamento de infecções por citomegalovírus (CMV) em pacientes pós-transplantes.
Posologia e Forma de Administração	<u>Via oral</u> Prevenção da doença por CMV: 1000 mg (4 cápsulas), 3 vezes ao dia. Deve ser administrado junto com alimentos. <u>Via intravenosa</u> Profilaxia da doença por CMV em receptores de transplantes: Para indução 5 mg/kg, a cada 12 horas, por 7 – 14 dias. Para manutenção 5 mg/kg, administradas uma vez ao dia, sete dias/semana, ou 6 mg/kg, uma vez ao dia, por cinco dias/semana. Não há critérios estabelecidos em bula para interrupção do tratamento. Pacientes com disfunção renal e idosos devem ter as suas doses ajustadas.	<u>Via oral</u> Profilaxia de doença causada por CMV em pacientes transplantados: 900 mg uma vez ao dia até o 100º ou 200º dia pós-transplante. Paciente pediátricos transplantados: dose única diária calculada de acordo com área de superfície corporal e depuração de creatinina. Deve ser administrado junto com alimentos.
Patente	Não foram identificados documentos patentários relacionados ao medicamento na base de patentes do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).	Pedido de patente PI 0720118-4 C8 com o título "Forma sólida de dosagem farmacêutica para administração oral compreendendo cloridrato de valganciclovir". Data de depósito 03/12/2007.

Fonte: Bulas dos medicamentos e Instituto Nacional da Propriedade Industrial[38,39,41–45].

Contraindicações

O ganciclovir está contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao ganciclovir, aciclovir, valganciclovir, valaciclovir ou a qualquer outro componente da fórmula[37]. Valganciclovir é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao valganciclovir, ganciclovir ou a qualquer componente da fórmula[41].

Cuidados e Precauções

Devido à semelhança da estrutura química entre ganciclovir, aciclovir e penciclovir, uma reação de hipersensibilidade cruzada entre esses medicamentos é possível. Portanto, deve-se ter cautela ao prescrever ganciclovir a pacientes com hipersensibilidade conhecida a aciclovir ou penciclovir. Em estudos em animais, foi constatado que ganciclovir é mutagênico, teratogênico, carcinogênico e compromete a fertilidade. Logo, mulheres em idade fértil devem ser orientadas para a utilização de algum método anticoncepcional efetivo durante no mínimo 30 dias após o tratamento. Recomenda-se que homens sexualmente ativos utilizem preservativo durante no mínimo 90 dias após o término do tratamento, salvo se houver confirmação de que a parceira do sexo feminino não pode engravidar. O uso de ganciclovir deve ser evitado em mulheres grávidas, a não ser que os benefícios para a mãe superem os potenciais riscos para o feto. Recomenda-se que o hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, seja monitorado em todos os pacientes durante a terapia com ganciclovir, particularmente em pacientes com comprometimento renal em razão do risco de mielossupressão. Durante o tratamento com ganciclovir, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. O uso de ganciclovir em crianças requer extremo cuidado devido ao potencial carcinogênico a longo prazo e à toxicidade na reprodução. Os benefícios do tratamento devem ser considerados em relação aos riscos. O uso de ganciclovir em pacientes idosos deve levar em consideração a função renal[38].

Os cuidados e precauções em relação ao valganciclovir são os mesmos em relação ao ganciclovir. O ganciclovir oral não pode ser substituído por valganciclovir comprimidos com base equitativa (um para um). Os pacientes que estejam mudando de ganciclovir cápsulas para valganciclovir devem ser advertidos quanto ao risco de superdose, em caso de ingestão maior que o número prescrito de comprimidos de valganciclovir. Além disso, para o uso de valganciclovir, recém-nascidos e lactentes requerem um cuidadoso acompanhamento da contagem das células sanguíneas devido ao maior risco de citopenias hematológicas nessa população[41].

Os medicamentos apresentam potenciais interações medicamentosas, exigindo precaução no uso concomitante com: imipenem-cilastatina, antirretrovirais (como zidovudina e didanosina), imunossupressores (como ciclosporina e tacrolimo), agentes antineoplásicos (como doxorrubicina e vimblastina), anti-infecciosos (como dapsona e anfotericina B) e outros como probenecida e interferons peguilhados/ribavarina. Antibióticos análogos de nucleotídeos (trimetoprima/sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina) só devem ser considerados para uso concomitante com ganciclovir e valganciclovir se os potenciais benefícios superam os riscos[37,38,41].

Eventos adversos:

Ganciclovir e valganciclovir possuem eventos adversos semelhantes, entretanto valganciclovir está associado a um maior risco de diarreia em comparação com ganciclovir intravenoso. Em pacientes tratados com valganciclovir/ganciclovir, as reações adversas mais sérias e frequentes ao medicamento são as reações hematológicas, que incluem a neutropenia, anemia e trombocitopenia. Por outro lado, a pirexia, as infecções por Cândida, depressão,

neutropenia grave e reações cutâneas são relatadas com mais frequência em pacientes com HIV. Já as disfunções renais e hepáticas são relatadas com mais frequência em receptores de transplantes de órgãos. Os pacientes também podem apresentar infecção do trato respiratório superior, redução de apetite, cefaleia, tosse, dispneia, náuseas, vômitos, dor abdominal, dermatite e outras reações menos comuns. Em geral, o perfil de segurança global em pacientes pediátricos foi similar ao perfil em adultos. Neutropenia foi reportada com uma incidência ligeiramente maior nos dois estudos pediátricos em comparação aos estudos com adultos, porém a neutropenia e eventos adversos infecciosos não foram, em geral, correlacionados nas populações pediátricas[38,41].

5.1. Preços e custos das intervenções terapêuticas

O ganciclovir é comercializado no Brasil por três diferentes laboratórios e está disponível nas apresentações de cápsula 250 mg, pó liofilizado 500 mg e bolsas 1 mg/mL de diferentes volumes. O valganciclovir é comercializado por dois laboratórios e está disponível somente na apresentação de comprimido 450 mg[46].

O Quadro 3 descreve os preços máximos estabelecidos pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) considerando o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), sob alíquotas de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 0% e 18%.

Quadro 3. Preços do ganciclovir e valganciclovir conforme tabela CMED.

Medicamento	Laboratório	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0%**
Ganciclovir 250 mg com 40 cápsulas	Blau Farmacêutica SA	R$ 1.398,50	R$ 1.146,77
Ganciclovir sódico 500 mg Pó liofizado 50 Frascos + 50 ampolas com diluente 10 mL	Eurofarma Laboratórios SA (Genérico)	R$ 6.736,92	R$ 5.524,28
Ganciclovir sódico 500 mg Pó liofizado + ampola diluente 10mL	União Química Farmacêutica Nacional SA	R$ 207,21	R$ 169,91
Ganciclovir sódico 1 mg/mL solução para infusão com 10 bolsas de 100 mL	Halex Istar Indústria Farmacêutica SA	R$ 445,33	R$ 365,18
Ganciclovir sódico 1 mg/mL solução para infusão com 10 bolsas de 250 ml	Halex Istar Indústria Farmacêutica SA	R$ 1.113,78	R$ 913,30
Ganciclovir sódico 1 mg/mL solução para infusão com 14 bolsas de 500 mL	Halex Istar Indústria Farmacêutica SA	R$ 3.118.44	R$ 2.557,13
Cloridrato de valganciclovir 450 mg com 60 comprimidos revestidos	Dr Reddys Farmacêutica Do Brasil Ltda.	R$ 11.197,46	R$ 9.181,92
Cloridrato de valganciclovir 450 mg com 60 comprimidos revestidos	Dr Reddys Farmacêutica Do Brasil Ltda. (Genérico)	R$ 7.513,42	R$ 6.161,01
Cloridrato de valganciclovir 450 mg com 60 comprimidos revestidos	Biopas Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.	R$ 11.559,15	R$ 9.478,50

*Lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) - ICMS 18%. ** Lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) - ICMS 0%. Publicação em 05/05/2024.
Fonte: Elaboração própria.

Foi realizada uma busca na base de dados Banco de Preços em Saúde (BPS) a fim de avaliar o preço praticado em compras públicas nas aquisições de ganciclovir e valganciclovir no período de 08/11/2022 a 08/05/2024 (Quadro 4). Foram encontrados registros de aquisição de quatro apresentações de ganciclovir e uma de valganciclovir.

Quadro 4. Preços do ganciclovir e valganciclovir em compras públicas.

Medicamento	Apresentação	Preço praticado em compras públicas*
Ganciclovir 250 mg	Cápsula	R$ 39,20
Ganciclovir Sódico 1 mg/mL	Solução para infusão em bolsa de 250 mL	R$ 80,57
Ganciclovir Sódico 1 mg/mL	Solução para infusão em bolsa de 500 mL	R$ 181,15
Ganciclovir Sódico 500 mg	Pó liofilizado	R$ 24,55
Cloridrato de valganciclovir 450 mg	Comprimido revestido	R$ 119,11

*Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses, obtida via Banco de Preços em Saúde (BPS). Consulta realizada em 8/5/2024.
Fonte: Elaboração própria.

Os custos da profilaxia e da terapia preemptiva para de infecções por CMV utilizando ganciclovir e valganciclovir em pacientes transplantados foram estimados com base nos esquemas posológicos previsto nas bulas e nos estudos primários que avaliam os medicamentos (

Quadro **5**, Quadro 6 e

Quadro 7). Os custos unitários utilizados foram extraídos do BPS. Para o valganciclovir, foi utilizada a apresentação em comprimido de 450 mg. Para o ganciclovir, foi utilizada a apresentação em solução de 1 mg/mL em bolsa de 250 mL. Por ser uma apresentação estéril, de um medicamento que exige manipulação cuidadosa e de pacientes com provável comprometimento da resposta imunológica, foi considerado que o volume diário excedente nas bolsas utilizadas seria desprezado. Os cálculos consideraram peso médio de 70 kg por indivíduo tratado, sendo necessária a utilização de duas bolsas de 250 mL para cada administração. A seguir são descritos os cálculos de custos da profilaxia e da terapia preemptiva para as diferentes populações. Considerando o ganciclovir intravenoso um medicamento que necessita de cuidados para a administração devido à via utilizada, foi pensado dois cenários para a infusão do medicamento. O primeiro cenário consiste em quando há necessidade de administração do medicamento duas vezes ao dia, nesse caso, considera-

se o custo de internação publicado no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP[47]) pelo período que o indivíduo precisará infundir o ganciclovir duas vezes ao dia. O custo de internação já inclui o custo de administração. Para o segundo cenário, em que há necessidade de infusão somente uma vez ao dia, considera-se apenas o custo de administração do medicamento (SIGTAP [47]) de forma ambulatorial.

Profilaxia em TCTH: ganciclovir e valganciclovir

Quadro 5. Custos para profilaxia em TCTH

Fase do tratamento	Esquema posológico e duração média	Custo total
Ganciclovir		
Indução	5 mg/kg, 2x ao dia, por 11 dias	R$ 3.798,08
Manutenção	5 mg/kg, 1x ao dia, por 89 dias	R$ 14.397,53
Custo total da profilaxia com ganciclovir		R$ 18.195,61
Valganciclovir		
Total	900 mg, 1x ao dia, por 180 dias	R$ 42.879,60

Fonte: Elaboração própria.

Profilaxia em TOS: ganciclovir e valganciclovir

A profilaxia com valganciclovir considerou o esquema posológico descrito em bula[41]. Para pacientes receptores de TOS que não seja de rim, a dose preconizada é de 900 mg uma vez ao dia, que deve ser iniciada até o 10º dia e mantida até o 100º dia pós-transplante. Para pacientes receptores de transplante renal, a dose preconizada é de 900 mg uma vez ao dia, que deve ser iniciada até o 10º dia e mantida até o 200º dia pós-transplante.

Quadro 6. Custos para profilaxia em TOS

Fase do tratamento	Esquema posológico e duração média	Custo total
Ganciclovir		
Indução	5 mg/kg, 2x ao dia, por 11 dias	R$ 3.798,08
Manutenção	5 mg/kg, 1x ao dia, por 89 dias	R$ 14.397,53
Custo total da profilaxia com ganciclovir		R$ 18.195,61
Valganciclovir – TOS exceto rim		
Total	900 mg, 1x ao dia, 10º ao 100° dia pós-TOS	R$ 21.439,80

Valganciclovir – TOS de rim		
Total	900 mg, 1x ao dia, 10º ao 200° dia pós-TOS	R$ 45.261,80

Fonte: Elaboração própria.

Terapia preemptiva em TOS: ganciclovir e valganciclovir

Quadro 7. Custos para terapia preemptiva em TOS

Fase do tratamento	Esquema posológico e duração média	Custo total
Ganciclovir		
Indução	5 mg/kg, 2x ao dia, por 11 dias	R$ 3.798,08
Manutenção	5 mg/kg, 1x ao dia, por 21 dias	R$ 3.397,17
Custo total da profilaxia com ganciclovir		R$ 7.195,25
Valganciclovir		
Indução	900 mg, 1x ao dia, por 7 dias	R$ 1.667,54
Manutenção	900 mg, 1x ao dia, por 7 dias	R$ 1.667,54
Custo total da terapia preemptiva com valganciclovir		R$ 3.335,08

Fonte: Elaboração própria.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo do Relatório foi analisar as evidências clínicas disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança do ganciclovir e do valganciclovir para o tratamento e a prevenção de infecções por CMV em pacientes que receberam transplante de órgãos sólidos (TOS) ou de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

A profilaxia envolve a administração rotineira de um agente antiviral a todos os pacientes que estão em risco de infecção, independentemente da presença de sinais ou sintomas da doença. A terapia preemptiva é uma abordagem mais específica, iniciada quando é detectado um aumento da carga viral circulante, mas antes que os sintomas associados ao CMV se desenvolvam. Ambas as intervenções terapêuticas são uma estratégia de prevenção para reduzir a probabilidade de infecção e da doença por CMV.

O tratamento se baseia na adoção de regime terapêutico logo após a constatação da doença por CMV.

Considerando as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Parecer Técnico Científico do Ministério da Saúde[48] e a ausência de comparadores disponíveis na Rename para a prevenção e tratamento da condição em estudo, o comparador escolhido foi placebo e os medicamentos foram avaliados separadamente.

Com o objetivo de responder a eficácia, efetividade e segurança relacionada ao uso destes medicamentos na prevenção e tratamento de CMV, foram elaboradas duas perguntas de pesquisa:

(1) Valganciclovir é eficaz, efetivo e seguro para a profilaxia, terapia preemptiva e/ou tratamento de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados?

(2) Ganciclovir é eficaz, efetivo e seguro para a profilaxia, terapia preemptiva e/ou tratamento de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados?

Quadro 8. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "*outcomes*" [desfecho] e "*study type*" [tipo de estudo]).

População	**Indivíduos submetidos a transplante (TOS ou TCTH) requerendo profilaxia, terapia preemptiva ou tratamento por CMV**
Intervenções (tecnologias)	Ganciclovir intravenoso ou valganciclovir oral
Comparador	Placebo
Desfechos (*Outcomes*)	Primários: redução da mortalidade, infecção por CMV, doença por CMV e eventos adversos graves. Secundário: *Clearance* de viremia e perda do enxerto
Tipo de estudo (*Study type*)	Revisão sistemática, que incluam ensaios clínicos e/ou estudos observacionais de coorte

Fonte: Elaboração própria.

Após a fase de leitura completa dos estudos, foram incluídas seis revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e a segurança do ganciclovir na profilaxia pós TOS e TCTH e da terapia preemptiva pós TOS. Não foram encontradas revisões sistemáticas que avaliassem eficácia, efetividade e segurança do valganciclovir na profilaxia, terapia preemptiva e tratamento de infecção por CMV. Como medida de cercar possíveis falhas acerca dos estudos não incluídos, foi realizada uma segunda busca na plataforma de ensaios clínicos, *Clinical Trials™,* com o objetivo de identificar estudos primários que comparassem o uso do medicamento *versus* placebo na profilaxia ou tratamento de infecção por CMV. Entretanto, não foram encontrados estudos em andamento ou encerrados com estas características.

Nenhum estudo incluído abordou o desfecho *clearance* de viremia.

6.1. Profilaxia e TCTH

Redução da mortalidade

A mortalidade por todas as causas foi apresentada em duas revisões sistemáticas com metanálise que incluíram receptores de TCTH. Em **Chen et al. (2018)** [49], apenas dois ensaios clínicos randomizados (ECR) apresentaram as chances de óbito na população em uso da profilaxia com ganciclovir. O primeiro apresentou [*odds ratio* – OR] = 1,25 (intervalo de

confiança - IC de 95%: 0,42 a 3,74). O segundo, OR = 1,19 (IC de 95%: 0,48 a 2,95), ambos os valores limítrofes à linha de não efeito da metanálise, demonstrando não ter diferença estatisticamente significante à intervenção com ganciclovir intravenoso em um tempo médio que variou de 87,4 dias a 180 dias, com OR =1,19 (IC de 95%: 0,48 a 2,95)[50]. O valor de OR refere-se aos valores diretos de cada estudo primário, uma vez que a metanálise incluiu outros estudos que não corresponderam à PICOS.

Em **Gagelmann et al. (2018)** [51] foi relatado que, em um ECR (Goodrich et al., 1991[52]), o grupo tratado com ganciclovir intravenoso teve menor risco de morte em comparação ao placebo RR = 0,34 (IC de 95%: 0,12 a 0,98) em um tempo médio de 180 dias. O valor de OR refere-se ao valor direto do estudo primário, uma vez que a metanálise incluiu outros estudos que não corresponderam à PICOS.

Infecção por CMV

Chen et al. (2018) [49] analisaram a incidência de infecção ou a reativação de CMV em receptores de TCTH, encontrando menor chance nos tratados com ganciclovir intravenoso *versus* placebo em três ECRs: Goodrich et al. (1993)[53]com OR = 0,04 (IC de 95%: 0,00 a 0,31), Winston et al. (1993)[50] com OR = 0,20 (IC de 95%: 0,08 a 0,53), e Boeckh et al. (1996)[54] com OR = 0,18 (IC de 95%: 0,10 a 0,32). O valor de OR refere-se aos valores diretos de cada estudo primário, uma vez que a metanálise incluiu outros estudos que não corresponderam à PICOS.

Doença por CMV

Chen et al. (2018) [49] analisaram a incidência de doença por CMV em receptores de TCTH, encontrando menor chance nos tratados com ganciclovir intravenoso em três ECRs: Goodrich et al. (1993)[53] com OR = 0,04 (IC de 95%: 0,00 a 0,64), Winston et al. (1993)[50] com OR = 0,34 (IC de 95%: 0,10 a 1,18), e Boeckh et al. (1996)[54] com OR = 0,17 (IC de 95%: 0,05 a 0,60). O valor de OR refere-se aos valores diretos de cada estudo primário, uma vez que a metanálise incluiu outros estudos que não corresponderam à PICOS.

Gagelmann et al. (2018) [51] relataram menor risco de desenvolver doença por CMV com ganciclovir intravenoso em comparação ao placebo em um estudo ECR (Goodrich et al., 1991)[52] com RR = 0,38 (IC de 95%: 0,17 a 0,86). O valor de OR refere-se ao valor direto do estudo primário, uma vez que a metanálise incluiu outros estudos que não corresponderam à PICOS.

6.2. Profilaxia e TOS

Redução da mortalidade

Raval et al. (2021) [55] encontraram especificamente em ECR com receptores de transplante renal de alto risco nenhuma diferença de mortalidade comparando a profilaxia com ganciclovir intravenoso *versus* nenhum tratamento OR = 0,12 (IC de 95%: 0,01 a 2,46) em 12 meses de acompanhamento, valor obtido da análise agrupada da metanálise.

Na metanálise de **Vernooij et al. (2024)** [56] observou-se que o uso de ganciclovir intravenoso ou oral em TOS reduziu o número de mortes RR = 0,69 (IC de 95%: 0,29 a 1,65), sem diferença significativa entre os grupos (p = 0,41; I^2 = 21%), com tempo médio de acompanhamento de 7,6 meses.

Infecção por CMV

Vernooij et al. (2024) [56] investigaram a infecção por CMV em receptores de TOS (rim, fígado e coração) e encontraram, em dez ECRs, o mesmo efeito protetor do ganciclovir intravenoso e oral em comparação à ausência de profilaxia. A metanálise estimou risco relativo da profilaxia com diferentes medicamentos antivirais, entretanto, os valores individuais dos estudos primários com ganciclovir demonstram o efeito protetor do medicamento em comparação ao placebo.

Doença por CMV

Raval et al. (2021) [55] encontraram, em um estudo de receptores de transplante renal de alto risco (Conti et al., 1994[57]), nenhuma diferença entre a chance de ter doença por CMV com a profilaxia com o ganciclovir intravenoso *versus* nenhuma terapia OR = 0,42 (IC de 95%: 0,11 a 1,51). O valor de OR refere-se ao valor direto do estudo primário, uma vez que a metanálise incluiu outros estudos que não corresponderam à PICOS.

Vernooij et al. (2024) [56] mostraram um efeito protetor para o ganciclovir intravenoso e oral contra a doença por CMV em receptores de TOS, com RR = 0,44 (IC de 95%: 0,34 a 0,58) em onze ECRs, valor obtido da análise agrupada da metanálise.

Perda do enxerto

Raval et al. (2021) [55] relataram dados de dois ECRs (Conti et al., 1994[57]; Ahsan et al., 1997[58]), não incluídos na revisão de Vernooij et al. (2024)[56], mostrando que a profilaxia com o ganciclovir intravenoso ou oral em receptores de transplante renal reduziu a chance de perda do enxerto: OR = 0,07 (IC de 95%: 0,01 a 0,59) em Ahsan et al. (1997)[58] e não

teve diferença em OR = 0,31 (IC de 95%: 0,01 a 7,87) em Conti et al. (1994)[57]. O valor de OR refere-se aos valores diretos de cada estudo primário, uma vez que a metanálise incluiu outros estudos que não corresponderam à PICOS.

Vernooij et al. (2024) [56] também encontraram, em cinco ECRs, que o ganciclovir intravenoso ou oral tem um efeito protetor contra a perda do enxerto em receptores de transplante renal e hepático, com menor incidência de perda do enxerto nos grupos tratados com o fármaco.

Eventos adversos graves

Ruenroengbun et al. (2022) [59] avaliaram a incidência de eventos adversos graves em receptores de transplante renal de alto risco (D+/R-) tratados com ganciclovir *versus* placebo. Apenas no ECR de Conti et al. (1995)[60] foram reportados dados indicando que nenhum indivíduo sofreu eventos graves, como neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia ou alucinações.

Vernooij et al. (2024) [56] analisaram eventos adversos graves em receptores de transplante de fígado e coração, encontrando, em três estudos, sem diferença estatisticamente significativa para disfunção renal RR = 2,36 (IC de 95%: 0,91 a 6,15); disfunção neurológica RR = 1,59 (IC de 95%: 0,98 a 2,58) e leucopenia RR = 0,99 (IC de 95%: 0,37 a 2,65). Os valores foram extraídos da análise agrupada da metanálise.

6.3. Terapia preemptiva e TOS

Redução da mortalidade

Owers et al. (2013) [61] analisaram a taxa de mortalidade em receptores de transplante renal e de fígado tratados com ganciclovir oral *versus* controle sem terapia preemptiva. A análise agrupada da metanálise mostrou que a terapia com ganciclovir oral foi um fator de risco para mortalidade (RR = 1,23; IC de 95%: 0,35 a 4,3), sem diferença significativa entre os grupos (p = 0,75) e com homogeneidade na população (I^2 = 0%).

Raval et al. (2021) [55] relataram, em ECR não incluído na revisão de Vernooij et al. (2024) (Hibberd et al., 1995[62]), que a profilaxia com o ganciclovir intravenoso em receptores de transplante renal de alto e intermediário risco não demonstrou nenhuma diferença de mortalidade comparada ao caso em que não é realizado nenhum tratamento OR = 0,49 (IC de 95%: 0,05 a 4,69) durante seis meses de acompanhamento do estudo. O valor de OR refere-se ao valor direto do estudo primário, uma vez que a metanálise incluiu outros estudos que não corresponderam à PICOS.

Doença por CMV

Owers et al. (2013) [61] analisaram a incidência de doença por CMV em receptores de transplante renal e hepático, comparando o ganciclovir intravenoso ou oral com a ausência de tratamento em seis ECRs. A metanálise demonstrou que

o ganciclovir teve um efeito protetor contra a doença por CMV [RR = 0,29 (IC de 95%: 0,11 a 0,80)], com uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,02), embora a população fosse heterogênea (I^2 = 53,7%) devido às diferenças na seleção dos participantes em um ensaio específico.

Perda do enxerto

Owers et al. (2013) [61] abordaram, em apenas um estudo (Brennan *et al.*, 1997[63]) a incidência da perda do enxerto em receptores de transplante renal tratados com o ganciclovir intravenoso, mostrando um RR = 0,28 (IC de 95%: 0,01 a 5,35) na metanálise. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no teste para efeito geral (p = 0,39).

Eventos adversos graves

Owers et al. (2013) [61] examinaram eventos adversos em receptores de transplante renal, estratificando por leucopenia e disfunção renal. A análise agrupada da metanálise mostrou que o ganciclovir intravenoso ou oral foi associado a um risco aumentado de leucopenia RR = 1,54 (IC de 95%: 0,16 a 15,36), com heterogeneidade mínima (I^2 = 10,86%) e sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,71). Para disfunção renal, os dados de apenas um ECR (Brennan et al., 1997[63]) mostraram proporções quase equivalentes de ocorrência entre expostos e não expostos RR = 0,93 (IC de 95%: 0,18 a 4,92).

6.4. Qualidade geral das evidências (GRADE)

A avaliação da qualidade das evidências foi realizada usando a ferramenta GRADE, destacando diferentes níveis de confiança para as populações analisadas. Apesar de a busca estruturada ter sido conduzida com apenas uma pergunta de pesquisa, as evidências encontradas foram categorizadas em profilaxia e terapia preemptiva para receptores de TOS e apenas profilaxia para TCTH. Essas evidências específicas foram avaliadas separadamente pelo método GRADE, visando estratificar os dados para cada público e evitar a agrupação de dados potencialmente não sobreponíveis.

Para receptores de TCTH em profilaxia, o nível de evidência foi considerado muito baixo para redução da mortalidade; baixo para a infecção por CMV e moderada para a infecção por CMV, penalizada, principalmente, pela qualidade metodológica e inconsistência dos resultados. Em relação aos receptores de TOS em profilaxia, o desfecho eventos adversos graves apresentou nível de evidência muito baixo; o desfecho redução de mortalidade e perda de enxerto foram classificados como baixo nível; infecção por CMV e doença por CMV foram classificados como nível moderado, com penalizações por qualidade metodológica e imprecisão. Por fim, em receptores de TOS em terapia preemptiva, o desfecho redução da mortalidade foi classificado como nível de evidência muito baixo; perda de enxerto e eventos adversos graves como baixo nível e doença por CMV como nível moderado, devido, principalmente, ao risco de viés e imprecisão.

6.5. Balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia

A profilaxia com o ganciclovir em TCTH apresenta resultados variados em termos de redução da mortalidade, ou seja, algumas revisões sistemáticas indicam maior risco de morte, como em Chen et al. (2018) [49], enquanto outros apontam menor risco comparado ao placebo, evidenciado no Gagelmann et al. (2018) [51]. Em TOS, o ganciclovir parece reduzir a mortalidade, como observado em Vernooij et al. (2024) [56], mas não apresentou diferença em Raval et al. 2021 [55]. Em relação à infecção e doença por CMV, o ganciclovir mostrou-se eficaz na profilaxia em receptores de TCTH e TOS, fato reportado nos estudos Chen et al. (2018) [49]; Vernooij et al. (2024) [56]; Gagelmann et al. (2018) [5139]. Ademais, também foi observada uma menor incidência de perda do enxerto com o uso do fármaco em Vernooij et al. (2024) [56]. No entanto, os eventos adversos graves associados ao ganciclovir foram relatados de forma limitada; um estudo não encontrou eventos graves significativos, o Ruenroengbun et al. (2022) [59], enquanto outro identificou uma tendência a um maior risco de disfunção renal e neurológica, mas sem aumento significativo de leucopenia, identificado em Vernooij et al. (2024) [56].

A terapia preemptiva com ganciclovir em transplantes de órgãos sólidos (TOS) apresenta resultados diversos. Em termos de mortalidade, Owers et al. (2013) [61] (RR = 1,23; IC de 95%: 0,35 a 4,3; p = 0,75), e Raval et al. (2021) (OR = 0,49; IC de 95%: 0,05 a 4,69) observaram que a terapia com o ganciclovir não tiveram um impacto significativo na mortalidade em receptores de transplante renal de alto e intermediário risco quando comparado à ausência de tratamento. Em relação à doença por CMV, Owers et al. (2013) [61] identificaram um efeito protetivo significativo do ganciclovir (RR = 0,29; IC de 95%: 0,11 a 0,80; p = 0,02), apesar da heterogeneidade da população estudada (I^2 = 53,7%). No que diz respeito à perda do enxerto, a metanálise de Owers et al. (2013) [61] sugeriu um efeito protetivo (RR = 0,28; IC de 95%: 0,01 a 5,35), mas sem significância estatística (p = 0,39). Quanto aos eventos adversos graves, o uso de ganciclovir foi associado a um aumento do risco de leucopenia (RR = 1,54; IC de 95%: 0,16 a 15,36) com baixa heterogeneidade (I^2 = 10,86%) e sem diferença significativa (p = 0,71). Para a disfunção renal, os dados de um único estudo Brennan et al. (1997), mostraram incidências quase iguais entre os grupos tratados e não tratados (RR = 0,93; IC de 95%: 0,18 a 4,92).

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

Foram realizadas seis avaliações econômicas: três análises de custo-efetividade (ACE) para comparar ganciclovir com ausência de profilaxia em TOS e TCTH e terapia preemptiva em TOS, e três análises de custo-minimização (ACM) para comparar custos entre ganciclovir e valganciclovir nas mesmas indicações.

As análises foram realizadas no Microsoft Office Excel®.

Modelo das avaliações de custo efetividade e racionais

Modelo de profilaxia em TCTH e TOS

Indivíduos imunocomprometidos após TCTH e TOS são vulneráveis a infecções como o CMV, que pode levar à rejeição do enxerto e maior mortalidade. Um modelo econômico de árvore de decisão foi usado para comparar ganciclovir *versus* ausência de profilaxia, focando na infecção por CMV como desfecho primário, doença por CMV como desfecho secundário e morte evitada como desfecho finalístico. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada por morte evitada em um ano.

Modelo de terapia preemptiva em TOS

Foi conduzida uma ACE para comparar ganciclovir *versus* ausência de terapia preemptiva, com foco na ocorrência da doença por CMV como desfecho primário e morte evitada como desfecho finalístico. A RCEI foi calculada por morte evitada em um ano.

Profilaxia em TCTH

Análise de custo-efetividade: ganciclovir intravenoso comparado à ausência de profilaxia em TCTH

O modelo econômico usado para comparar a profilaxia com ganciclovir *versus* ausência de profilaxia em TCTH foi uma árvore de decisão, a eficácia foi medida pela probabilidade de infecção por CMV, doença por CMV e a morte evitada (Quadro 9). O resultado foi a RCEI por morte evitada em um ano.

Quadro 9. Características do modelo de ACE para profilaxia em TCTH

População-alvo	Indivíduos submetidos a transplante de células hematopoiéticas
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Profilaxia com ganciclovir sódico 1 mg/mL solução para infusão em bolsa (250 mL)
Comparador	Ausência de profilaxia
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Morte evitada
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão

Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística

Fonte: Elaboração própria.

O resultado da ACE indicou que a profilaxia universal com ganciclovir intravenoso em pacientes receptores de TCTH, em comparação com a ausência de tratamento, apresentou um custo incremental de R$ 19.132,89 e uma efetividade incremental de -5,22% para as mortes evitadas em um ano. A RCEI foi de -R$ 366.193,82 por morte evitada em um ano (Tabela 1). Na análise de sensibilidade, é possível observar que a probabilidade de morrer sem infecção por CMV, peso do paciente e probabilidade de morrer sem a doença por CMV são as variáveis que mais impactam na RCEI, de acordo com a amplitude observada no modelo. A RCEI variou de -R$ 186.388,00 a -R$ 513,838,91. Na análise probabilística, a maioria dos cenários estimados indica que o ganciclovir representa maior custo e menor efetividade incremental.

Tabela 1. Custos, efetividade e razão de custo-efetividade incremental para profilaxia em TCTH

Intervenção	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Ausência de profilaxia	-	-	87,10%	-	-
Ganciclovir	R$ 19.132,89	R$ 19.132,89	81,88%	-5,22%	-R$ 366.193,82

Fonte: Elaboração própria.

Análise de custo-minimização: valganciclovir comparado ao ganciclovir

Para comparar os custos do tratamento com valganciclovir oral e ganciclovir intravenoso, foi conduzida uma análise de custo-minimização (ACM). Não foram encontrados estudos comparando valganciclovir com ausência de profilaxia. A busca adicional revelou que ambos os medicamentos têm a mesma eficácia para terapia preemptiva, profilaxia e tratamento da doença por CMV. Assim, essa ACM focou na profilaxia de CMV em receptores de TCTH usando valganciclovir (Quadro 10).

Quadro 10. Características do modelo de ACM para profilaxia em TCTH

População-alvo	Indivíduos submetidos a transplante de células tronco-hematopoiéticas
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Profilaxia com ganciclovir sódico 1 mg/mL solução para infusão em bolsa (250 mL)
Comparador	Valganciclovir 450 mg comprimido
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Morte evitada
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)

Modelo escolhido	Análise de custo-minimização
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada

Fonte: Elaboração própria.

O resultado da ACM mostrou uma diferença incremental entre o ganciclovir intravenoso e o valganciclovir oral de R$ 24.683,99. O ganciclovir intravenoso teve um custo total de R$ 18.195,61, enquanto o valganciclovir oral teve um custo total de R$ 42.879,60. Os principais parâmetros que influenciaram na análise de sensibilidade determinística foram o custo total de cada medicamento e o tempo de profilaxia com valganciclovir. Isso evidencia que pequenas mudanças nesses parâmetros podem ter um impacto significativo nos resultados.

Profilaxia em TOS

Análise de custo-efetividade: ganciclovir comparado à ausência de profilaxia em TOS

Foi conduzida uma ACE para comparar custos e desfechos da profilaxia com ganciclovir versus ausência de profilaxia para prevenção de infecção e doença por CMV em pessoas submetidas a TOS. Utilizando uma árvore de decisão, a eficácia foi medida pela ocorrência de infecção por CMV, considerando também a doença por CMV e as mortes evitadas. O resultado foi a RCEI por morte evitada em um ano (Quadro 11).

Quadro 11. Características do modelo de ACE para profilaxia em TOS

População-alvo	Indivíduos submetidos a transplante de órgãos sólidos
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Profilaxia com ganciclovir sódico 1mg/mL solução para infusão em bolsa (250 mL)
Comparador	Ausência de profilaxia
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Morte evitada
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística

Fonte: Elaboração própria.

A ACE para avaliar a profilaxia com ganciclovir intravenoso em receptores de TOS revelou um custo incremental de R$ 21.837,93 em comparação com a ausência de tratamento, resultando em uma RCEI de R$ 1.832.146,77 por morte evitada em um ano (Tabela 2). Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais influenciaram a RCEI

foram a probabilidade de morte com a doença do CMV, a ocorrência de doença por CMV após infecção e a infecção por CMV sem tratamento. Essas variáveis impactam significativamente a RCEI, de acordo com a amplitude observada no modelo, variando de R$ 934.721,76 a R$ 2.479.927,13.

Tabela 2. Custos, efetividade e razão de custo efetividade incremental para profilaxia em TOS

Intervenção	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Ausência de profilaxia	R$ -	-	97,72%	-	-
Ganciclovir	R$ 21.837,93	R$ 21.837,93	98,91%	1,19%	R$1.832.146,77

Fonte: Elaboração própria

Análise de custo-minimização: valganciclovir comparado ao ganciclovir

Partindo do pressuposto de que valganciclovir oral e ganciclovir intravenoso são medicamentos que apresentam a mesma eficácia, foi então realizada a análise de custo-minimização para receptores de TOS em profilaxia de CMV para valganciclovir, as características estão apresentadas no Quadro 12.

Quadro 12. Características do modelo de ACM para profilaxia em TOS

População-alvo	Indivíduos submetidos a transplante de órgãos sólidos
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Profilaxia com ganciclovir sódico 1 mg/mL solução para infusão em bolsa (250 mL)
Comparador	Valganciclovir 450 mg comprimido
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Morte evitada
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Análise de custo-minimização
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada

Fonte: Elaboração própria.

A profilaxia por CMV com ganciclovir intravenoso inclui uma fase de indução (5 mg/kg duas vezes ao dia por 7 a 14 dias) e uma fase de manutenção (5 mg/kg uma vez ao dia por até 100 dias). Dois cenários de profilaxia com valganciclovir foram considerados: em receptores de transplante renal (900 mg até 200 dias pós-transplante) e em receptores de outros órgãos sólidos (900 mg até 100 dias pós-transplante).

O resultado da ACM para **profilaxia em TOS renal** mostrou uma diferença incremental de R$ 27.066,19 entre os dois medicamentos avaliados. O ganciclovir intravenoso teve um custo total de R$ 18.195,61, enquanto o valganciclovir oral teve um custo total de R$ 42.261,80. Os principais parâmetros que influenciaram na análise de sensibilidade determinística são o preço do valganciclovir e o tempo de profilaxia com o valganciclovir, mostrando que pequenas mudanças nesses parâmetros podem ter um impacto considerável nos resultados.

O resultado da ACM para **profilaxia em TOS não renal** indicou uma diferença incremental entre os dois medicamentos avaliados de R$ 3.244,19. O ganciclovir intravenoso teve um custo total de R$ 18.195,61, enquanto o valganciclovir oral teve um custo total de R$ 21.439,80. Os principais parâmetros que influenciaram na análise de sensibilidade determinística são o peso do paciente, o tempo de profilaxia com o valganciclovir e o preço do ganciclovir, mostrando que pequenas mudanças nesses parâmetros podem ter um impacto considerável nos resultados.

Terapia preemptiva em TOS

Análise de custo-efetividade: ganciclovir comparado à ausência de terapia preemptiva em TOS

Uma ACE foi realizada para comparar custos e desfechos da terapia preemptiva com ganciclovir versus ausência de terapia preemptiva na prevenção da doença por CMV em pessoas submetidas a TOS. Utilizando uma árvore de decisão, a eficácia foi medida pela ocorrência de doença por CMV, e as mortes evitadas também foram consideradas. O resultado expressa a RCEI por morte evitada em um ano (

Quadro **13**).

Quadro 13. Características do modelo de ACE para terapia preemptiva em TOS

População-alvo	Indivíduos submetidos a transplante de órgãos sólidos
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Terapia preemptiva com ganciclovir sódico 1 mg/mL solução para infusão em bolsa (250 mL)
Comparador	Ausência de terapia preemptiva
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Morte evitada
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão

Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística

Fonte: Elaboração própria.

A ACE para terapia preemptiva com ganciclovir intravenoso em receptores de TOS, comparada à ausência da terapia, ao longo de um ano, mostrou um custo incremental de R$ 8.197,92, com uma RCEI de R$ 361.760,92 por morte evitada em um ano (Tabela 3). Na análise de sensibilidade determinística, mortalidade sem doença por CMV, foi o parâmetro que mais influenciou a RCEI, variando a RCEI de R$ 89.097,51 a R$ 516.811,19.

Tabela 3. Custos, efetividade e razão de custo efetividade incremental para terapia preemptiva em TOS

Intervenção	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Ausência de terapia preemptiva	-	-	95,32%	-	-
Ganciclovir	R$ 8.197,92	R$ 8.197,92	97,58%	2,27%	R$ 361.760,92

Fonte: Elaboração própria.

Análise de custo-minimização: valganciclovir comparado ao ganciclovir

Considerando a bioequivalência entre o valganciclovir oral e ganciclovir intravenoso, foi então realizada a análise de custo-minimização para receptores de TOS em terapia preemptiva de CMV com valganciclovir, as características estão apresentadas no

Quadro **14**.

Quadro 14. Características do modelo de ACM para terapia preemptiva em TOS

População-alvo	Indivíduos submetidos a transplante de órgãos sólidos
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Terapia preemptiva com ganciclovir sódico 1 mg/mL solução para infusão em bolsa (250 mL)
Comparador	Valganciclovir 450 mg comprimido
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Morte evitada
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Análise de custo-minimização
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada

Fonte: Elaboração própria.

O resultado da ACM revelou uma diferença incremental entre os dois medicamentos avaliados de R$ 3.860,17. O ganciclovir intravenoso teve um custo total de R$ 7.195,25, enquanto o valganciclovir oral teve um custo total de R$ 3.335,08. Os principais parâmetros que influenciaram na análise de sensibilidade determinística foram o peso do paciente, preço do ganciclovir, tempo de indução e manutenção com ganciclovir, e preço do valganciclovir.

7.2. Impacto orçamentário

Foram realizadas análises para estimar o impacto orçamentário da incorporação do ganciclovir intravenoso (bolsa com 250 mL) e do valganciclovir oral (comprimido de 450 mg) na Rename. As análises de impacto orçamentário (AIO) comparam a incorporação dos medicamentos ao cenário atual, em três indicações terapêuticas: profilaxia, terapia preemptiva e tratamento da doença por CMV em indivíduos submetidos ao TCTH ou TOS. Foram realizadas quatro AIO, sendo elas a avalição de profilaxia em TOS, profilaxia em TCTH, terapia preemptiva em TOS e tratamento em TOS e TCTH.

Metodologia

A AIO adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde e utilizou um horizonte temporal de cinco anos (2025 a 2029), conforme recomendado pela Diretriz Metodológica de AIO do Ministério da Saúde[64].

As populações foram estimadas utilizando o método de estimativa epidemiológica. Para calcular a 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 [65]. As populações foram projetadas para o período de 2025 a 2029.

Os custos adotados para o tratamento incluem os custos diretos de aquisição dos medicamentos, os custos de internação e custos de administração. Os preços dos medicamentos foram definidos como a média ponderada dos preços praticados em compras públicas registradas no BPS. Os custos de internação e administração foram consultados no SIGTAP [47]. Foram considerados os custos da terapia preemptiva para o percentual de indivíduos que manifestam infecção por CMV após a profilaxia, bem como os custos do tratamento para o percentual de indivíduos que manifestam a doença por CMV após a terapia preemptiva.

A participação de mercado foi estimada em dois cenários, que consideram a difusão das tecnologias em diferentes percentuais ao ano. A participação de mercado adotada para profilaxia ou terapia preemptiva está descrita na Tabela 4.

Tabela 4. Cenários de *market share*

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário 1					
Ausência de tratamento	50%	40%	30%	20%	10%

Ganciclovir	40%	40%	40%	40%	40%
Valganciclovir	10%	20%	30%	40%	50%
Cenário 2					
Ausência de tratamento	10%	10%	10%	10%	10%
Ganciclovir	50%	40%	30%	20%	10%
Valganciclovir	40%	50%	60%	70%	80%

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados da AIO são apresentados a seguir, conforme as indicações.

Resultados

Profilaxia e TOS

A estimativa de impacto orçamentário em cinco anos para a profilaxia em indivíduos submetidos ao TOS é apresentada na

Tabela **5**. A AIO considera os custos da terapia preemptiva e do tratamento para o percentual de indivíduos que desenvolvem a infecção e a doença por CMV, respectivamente, após a profilaxia.

Tabela 5. Impacto orçamentário da profilaxia em TOS

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
			Cenário 1 (R$)			
Ausência de profilaxia	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	74.551.451,85	75.662.438,57	76.800.126,48	77.965.378,31	79.159.089,87	384.138.485,08
Valganciclovir	34.830.944,39	70.494.419,61	107.015.547,38	144.420.460,86	182.736.352,38	539.497.724,61
Ganciclovir + valganciclovir	109.382.396,24	146.156.858,18	183.815.673,86	222.385.839,16	261.895.442,25	923.636.209,69
			Cenário 2 (R$)			
Ausência de profilaxia	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	93.189.314,81	75.662.438,57	57.600.094,86	38.982.689,15	19.789.772,47	285.224.309,86
Valganciclovir	139.323.777,56	176.236.049,03	214.031.094,75	252.735.806,50	292.378.163,80	1.074.704.891,65
Ganciclovir + valganciclovir	232.513.092,38	251.898.487,60	271.631.189,61	291.718.495,65	312.167.936,27	1.359.929.201,51

Fonte: Elaboração própria.

Profilaxia e TCTH

A estimativa de impacto orçamentário em cinco anos para a profilaxia em indivíduos submetidos ao TCTH é apresentada na Tabela 6. A AIO considera os custos da terapia preemptiva e do tratamento para o percentual de indivíduos que desenvolvem a infecção e a doença por CMV, respectivamente, após a profilaxia.

Tabela 6. Impacto orçamentário da profilaxia em TCTH

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
			Cenário 1			
Ausência de profilaxia	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	31.062.092,15	33.004.912,83	35.074.437,54	37.279.251,09	39.628.539,06	176.049.232,67
Valganciclovir	17.780.121,40	37.784.406,41	60.230.433,40	85.355.436,70	113.418.026,06	314.568.423,97
Ganciclovir + valganciclovir	48.842.213,54	70.789.319,24	95.304.870,95	122.634.687,80	153.046.565,12	490.617.656,64
			Cenário 2			
Ausência de profilaxia	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	38.827.615,18	33.004.912,83	26.305.828,16	18.639.625,55	9.907.134,77	126.685.116,48
Valganciclovir	71.120.485,58	94.461.016,02	120.460.866,81	149.372.014,23	181.468.841,69	616.883.224,34
Ganciclovir + valganciclovir	109.948.100,77	127.465.928,85	146.766.694,96	168.011.639,78	191.375.976,46	743.568.340,82

Fonte: Elaboração própria.

Terapia preemptiva em TOS

A estimativa de impacto orçamentário em cinco anos para a terapia preemptiva em indivíduos submetidos ao TOS é apresentada na Tabela 7. A AIO considera os custos do tratamento para o percentual de indivíduos que desenvolvem a doença por CMV após a terapia preemptiva.

Tabela 7. Impacto orçamentário da terapia preemptiva em TOS

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
			Cenário 1			
Ausência de terapia preemptiva	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	12.460.789,57	12.646.483,76	12.836.640,88	13.031.405,14	13.230.926,25	64.206.245,60
Valganciclovir	1.651.593,37	3.352.411,76	5.104.229,76	6.908.898,42	8.768.348,89	25.785.482,19
Ganciclovir + valganciclovir	14.112.382,94	15.998.895,52	17.940.870,64	19.940.303,55	21.999.275,14	89.991.727,79
			Cenário 2			
Ausência de terapia preemptiva	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	15.575.986,96	12.646.483,76	9.627.480,66	6.515.702,57	3.307.731,56	47.673.385,52
Valganciclovir	6.606.373,48	8.381.029,40	10.208.459,52	12.090.572,23	14.029.358,22	51.315.792,84
Ganciclovir + valganciclovir	22.182.360,44	21.027.513,16	19.835.940,18	18.606.274,80	17.337.089,78	98.989.178,36

Fonte: Elaboração própria.

Tratamento da doença por CMV em TCTH e TOS

A estimativa de impacto orçamentário em cinco anos para o tratamento da doença por CMV em indivíduos submetidos a TCTH ou TOS são apresentadas nas Tabelas a seguir.

Os resultados são apresentados conforme as diferentes possibilidades de incorporação da profilaxia e da terapia preemptiva, em três abrangências diferentes: com a incorporação da profilaxia, incorporação da terapia preemptiva e sem a incorporação da prevenção. Foram estimados três contextos diferentes pois a população elegível ao tratamento varia conforme intervenções terapêuticas prévias, sendo a maior estimativa para o contexto em que não há aprovação da profilaxia e da terapia preemptiva (

Tabela **8**, Tabela 9,

Tabela 10).

Tabela 8. Impacto orçamentário do tratamento da doença por CMV após profilaxia

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
			Cenário 1			
Ausência de tratamento	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	7.498.982,48	7.694.347,26	7.898.927,84	8.113.275,71	8.337.978,87	39.543.512,15
Valganciclovir	2.783.827,57	5.712.704,66	8.796.894,72	12.047.480,15	15.476.430,00	44.817.337,09
Ganciclovir + valganciclovir	10.282.810,06	13.407.051,91	16.695.822,55	20.160.755,86	23.814.408,87	84.360.849,24
			Cenário 2			
Ausência de tratamento	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	9.373.728,10	7.694.347,26	5.924.195,88	4.056.637,85	2.084.494,72	29.133.403,81
Valganciclovir	11.135.310,30	14.281.761,64	17.593.789,43	21.083.090,26	24.762.288,00	88.856.239,62
Ganciclovir + valganciclovir	20.509.038,40	21.976.108,90	23.517.985,31	25.139.728,11	26.846.782,72	117.989.643,43

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 9. Impacto orçamentário do tratamento da doença por CMV após terapia preemptiva

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
			Cenário 1			
Ausência de tratamento	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	1.738.848,42	1.773.838,78	1.810.160,85	1.847.885,22	1.887.086,83	9.057.820,10
Valganciclovir	645.508,13	1.316.995,02	2.015.943,78	2.743.942,31	3.502.691,44	10.225.080,68
Ganciclovir + valganciclovir	2.384.356,55	3.090.833,80	3.826.104,63	4.591.827,53	5.389.778,27	19.282.900,78
			Cenário 2			
Ausência de tratamento	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	2.173.560,53	1.773.838,78	1.357.620,64	923.942,61	471.771,71	6.700.734,26

Valganciclovir	2.582.032,53	3.292.487,56	4.031.887,56	4.801.899,04	5.604.306,30	20.312.612,99
Ganciclovir + valganciclovir	4.755.593,06	5.066.326,33	5.389.508,19	5.725.841,65	6.076.078,01	27.013.347,25

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 10. Impacto orçamentário do tratamento da doença por CMV sem prevenção

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
			Cenário 1			
Ausência de tratamento	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	12.969.478,73	13.233.879,20	13.508.479,54	13.793.825,16	14.090.495,43	67.596.158,06
Valganciclovir	4.814.625,53	9.825.556,44	15.044.152,16	20.482.581,98	26.153.888,09	76.320.804,20
Ganciclovir + valganciclovir	17.784.104,26	23.059.435,64	28.552.631,70	34.276.407,14	40.244.383,53	143.916.962,27
			Cenário 2			
Ausência de tratamento	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	16.211.848,41	13.233.879,20	10.131.359,66	6.896.912,58	3.522.623,86	49.996.623,70
Valganciclovir	19.258.502,12	24.563.891,11	30.088.304,32	35.844.518,46	41.846.220,95	151.601.436,96
Ganciclovir + valganciclovir	35.470.350,54	37.797.770,31	40.219.663,98	42.741.431,04	45.368.844,81	201.598.060,66

Fonte: Elaboração própria.

8. ACEITABILIDADE

A solicitação de avaliação do ganciclovir e do valganciclovir foi iniciada pela CGSNT/DAET/SAES/MS, o que demonstra interesse na disponibilização das tecnologias. A Nota Técnica nº 133/2023-CGSNT/DAET/SAES/MS menciona que os pacientes precisam receber cuidados intensivos após o transplante, especialmente durante os primeiros meses após o procedimento. Portanto, torna-se necessário elaborar um plano de cuidado personalizado que vise minimizar as complicações pós-transplante.

Adicionalmente, o ganciclovir está disponível no mercado em diversas formulações farmacêuticas, oferecendo opções para escolha com base em considerações logísticas de facilidade de uso, da tolerabilidade, da posologia e outros

critérios relevantes. O medicamento valganciclovir é comercializado na forma de comprimidos, representando uma alternativa conveniente para a administração oral e proporcionando maior comodidade aos pacientes.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A Nota Técnica nº 133/2023-CGSNT/DAET/SAES/MS analisa os tratamentos antivirais para o manejo da infecção por CMV em diferentes linhas de tratamento na população com transplante, mencionando letermovir, ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, maribavir e foscarnet. O letermovir foi avaliado pela Conitec em 2022, resultando em decisão de não incorporação ao SUS[66]. O maribavir é indicado para a população refratária/resistente, enquanto cidofovir e foscarnet não possuem aprovação da Anvisa e, portanto, não estão disponíveis no Brasil. Diante desse cenário, ganciclovir e valganciclovir emergem como alternativas terapêuticas para a possível incorporação ao SUS dessa condição médica.

Atualmente, o tratamento com o ganciclovir ou o valganciclovir para a infecção por CMV é disponibilizado de forma local, isto é, por alguns estados e municípios. No entanto, os medicamentos em questão não estão disponíveis no SUS por meio da Relação Nacional de Medicamento Essenciais (Rename) 2022.

O processo nº 25000.105938/2023-41 indica que, atualmente, existem procedimentos diagnósticos de sorologia para o citomegalovírus (02.02.03.074-1 - pesquisa de anticorpos IgG anticitomegalovírus e 02.02.03.085-7 - pesquisa de anticorpos IgM anticitomegalovírus). No entanto, em relação aos procedimentos diagnósticos de antigenemia pp65 e de RT-PCR, essenciais para o diagnóstico de replicação viral, não há codificação na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS para essas indicações. Portanto, isso implica que não ocorre o repasse de recursos federais, específicos para essas finalidades, para as Secretarias de Saúde responsáveis pelos serviços de acompanhamento de pacientes transplantados com suspeitas de infecções oportunistas. No entanto, muitos centros conseguem, por iniciativa própria, oferecer esses exames aos seus pacientes transplantados, embora a disponibilidade varie consideravelmente, dependendo dos recursos e infraestrutura de cada centro. Portanto, ainda existe a necessidade de avaliar essas tecnologias para que, futuramente, possam ser devidamente custeadas no âmbito do SUS, com preferência para o PCR quantitativo para CMV destinado aos receptores de transplantes.

10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foram identificados, no *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), estudos com ganciclovir e valganciclovir, entretanto, observou-se que esses medicamentos são recomendados para casos de infecção por CMV após o TCTH alogênico e envolve exames de sangue regulares para monitorar os níveis do CMV nos pacientes. Desse modo, se os níveis de CMV aumentarem, inicia-se o tratamento com ganciclovir ou valganciclovir como terapia preemptiva, mas alerta que isto pode causar efeitos secundários graves e, complementa, que pode ser usado o letermovir como uma opção para redução da carga viral[70]. Em segunda análise, foram encontrados, também, estudos em que é recomendado, para o

tratamento da infeção por CMV refratária ao tratamento, os medicamentos ganciclovir ou valganciclovir em adultos que tenham sido submetidos ao TCTH ou TOS[70].

Não foi encontrada recomendação de uso pela *Canadian Drugs Agency* (CDA). Entretanto, em 2022, o relatório de submissão para incorporação do maribavir para a população refratária apontou a disponibilidade dos medicamentos valganciclovir e ganciclovir como primeira linha de terapia preemptiva para o citomegalovírus (CMV). Por outro lado, em casos mais específicos, recomendou-se o uso de maribavir, o que proporciona uma nova linha de tratamento ao vírus[71].

Na Austrália, no ano de 2003, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) emitiu uma recomendação positiva para a utilização de valganciclovir para profilaxia da infecção e doença pelo CMV em pacientes de TOS com risco de doença por CMV. A indicação foi com base em uma análise de custo-minimização em relação ao ganciclovir oral, previamente utilizado para a mesma indicação[72].

Em 2011, o *Scottish Medicines Consortium* (*SMC*) avaliou as evidências disponíveis e incorporou, sob uso restritivo, o valganciclovir para a prevenção da doença por CMV em pacientes CMV negativos que receberam um TOS de um doador CMV positivo, sem detalhes de indicação específica quanto à profilaxia e à terapia preemptiva[73].

A *Hauté Autorité de Santé* (HAS), na França, emitiu parecer favorável, em novembro de 2008, para incorporação do valganciclovir para a terapia preemptiva em indivíduos CMV negativos que receberam um TOS de um doador CMV positivo. Além disso, em setembro de 2018, no relatório de avaliação de incorporação do letermovir, também abordaram o valganciclovir e o ganciclovir como a primeira linha de terapia preemptiva e curativa em TCTH[74,75].

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com CMV submetidos a um TOS e pacientes submetidos ao TCTH. A busca foi realizada em 25 de junho de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(i) ClinicalTrials: *Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Cytomegalovirus Infections | Phase 3, 4*[67–69] .

(ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Cytomegalovirus infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou

U.S. Food and Drug Administration (FDA) [67–69]. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas tecnologias avaliadas recentemente pela Conitec, seja com recomendação favorável ou desfavorável à incorporação para a condição de infecção por CMV.

Assim, no horizonte considerado na análise, não foram identificadas tecnologias novas ou emergentes para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos com CMV submetidos a um TOS e pacientes submetidos ao TCTH.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O comprometimento imunológico dos receptores de TOS e de TCTH os tornam suscetíveis ao desenvolvimento de infecções oportunistas, a exemplo das infecções causadas pelo CMV. O manejo dos indivíduos imunossuprimidos com os medicamentos valganciclovir e ganciclovir para profilaxia e terapia preemptiva por CMV está previsto em bula. No entanto, esses medicamentos não estão disponíveis no SUS em todos os municípios brasileiros para esta indicação.

Não foram encontradas evidências científicas que comparassem o uso de ganciclovir ou valganciclovir com placebo ou ausência de tratamento para a doença por CMV. De modo complementar, foram incluídas evidências adicionais que comparam ganciclovir e valganciclovir, identificando-se apenas um estudo que avalia esses medicamentos no tratamento da doença por CMV em indivíduos submetidos a TOS, que demonstrou sua equivalência terapêutica [76]. Não foram identificados estudos que avaliam o tratamento com estes medicamentos em indivíduos submetidos a TCTH, entretanto, a diretriz brasileira da SBTMO recomenda o tratamento para estes indivíduos[31]. Apesar das evidências limitadas para o tratamento da doença por CMV, diretrizes internacionais recomendam o uso de ganciclovir e valganciclovir em indivíduos com TOS e TCTH[25–28,30,31].

Não foram encontradas evidências científicas acerca da utilização de valganciclovir em relação ao placebo para as indicações de profilaxia e terapia preemptiva e nenhuma evidência sobre o tratamento da doença comparando os medicamentos ao placebo. Por meio da busca por evidências adicionais, foi possível comparar diretamente o ganciclovir com o valganciclovir, evidenciando que os resultados de eficácia e segurança podem os considerar bioequivalentes. Os estudos incluídos no Relatório avaliaram principalmente a eficácia e a segurança do uso de ganciclovir intravenoso em relação ao placebo em indivíduos que realizaram TOS e TCTH, na prevenção de infecção e doença por CMV, com profilaxia ou terapia preemptiva.

Os estudos incluídos apresentaram os desfechos de mortalidade, infecção e doença por CMV, perda do enxerto e eventos adversos graves. A profilaxia com ganciclovir em TCTH apresenta resultados variados na redução da mortalidade: algumas revisões indicam maior risco de morte (Chen et al., 2018[49]), enquanto outras mostram menor risco comparado ao placebo (Gagelmann et al., 2018[51]). Em TOS, o ganciclovir parece reduzir a mortalidade (Vernooij et al.,

2024[56]), mas sem diferença significativa em outro estudo (Raval et al., 2021[55]). Para infecção e doença por CMV, o ganciclovir é eficaz na profilaxia em receptores de TCTH e TOS (Chen et al., 2018[49]; Vernooij et al., 2024[56]; Gagelmann et al., 2018[51]), e reduz a perda do enxerto (Vernooij et al., 2024[56]). Eventos adversos graves foram relatados de forma limitada, com um estudo não encontrando eventos graves significativos (Ruenroengbun et al., 2022[59]) e outro observando tendência a maior risco de disfunção renal e neurológica, mas sem aumento significativo de leucopenia (Vernooij et al., 2024[56]).

A terapia preemptiva com ganciclovir em TOS mostra resultados diversos em termos de mortalidade, sem impacto significativo observado (Owers et al., 2013[61]; Raval et al., 2021[55]). Quanto à doença por CMV, ganciclovir demonstrou um efeito protetivo significativo (Owers et al., 2013[61]). A perda do enxerto mostrou um efeito protetivo sem significância estatística (Owers et al., 2013[61]). Eventos adversos graves incluem aumento do risco de leucopenia (Owers et al., 2013[61]) e incidências quase iguais de disfunção renal entre tratados e não tratados (Brennan et al., 1997[63]).

As evidências econômicas consistiram em dois modelos de avaliação, a ACE e a ACM. Para cada população encontrada nas evidências descritas no Relatório, foi proposto um modelo de ACE para estimar a RCEI entre a utilização de ganciclovir intravenoso *versus* placebo. Consequentemente, para cada modelo de ACE, um modelo de ACM foi proposto visando comparar ganciclovir intravenoso e valganciclovir oral.

A RCEI estimada para a profilaxia em TCTH foi correspondente a -R$ 366.193,82 por morte evitada em um ano utilizando o ganciclovir. A ACM mostrou um custo incremental de R$ 24.683,99 com a utilização do valganciclovir para a mesma indicação. Na profilaxia em TOS, a RCEI foi igual a R$ 1.832.146,77 por morte evitada em um ano utilizando o ganciclovir e a ACM apresentou o custo incremental de R$ 27.066,19 para a profilaxia em TOS renal e R$ 3.244,19 para profilaxia em TOS não renal, ambos com a utilização de valganciclovir. A terapia preemptiva para TOS apresentou uma RCEI igual a R$ 361.760,92 por morte evitada em um ano utilizando o ganciclovir e, a ACM com custo incremental de R$ 3.860,17 ao realizar a terapia com ganciclovir em relação ao valganciclovir. Na análise probabilística dos três modelos de ACE, a maioria dos cenários estimados indicaram que o ganciclovir representa maior custo e maior efetividade incremental.

Considerando a incorporação do ganciclovir intravenoso (bolsa com 250 mL) e do valganciclovir oral (comprimido de 450 mg) na profilaxia em TOS, a AIO estimou um impacto de R$ 923.636.209,69 e R$ 1.359.929.201,51, ao final de cinco anos. Na profilaxia em TCTH, os cenários resultaram em um impacto orçamentário de R$ 490.617.656,64 e R$ 743.568.340,82, ao final de cinco anos. Na terapia preemptiva em TOS, os cenários resultaram em um impacto orçamentário de R$ 89.991.727,79 e R$ 98.989.178,36, ao final de cinco anos. Para o tratamento da doença por CMV em TOS e TCTH, os cenários resultaram em um impacto orçamentário de R$ 143.916.962,27 e R$ 201.598.060,66, ao final de cinco anos.

Com relação às recomendações internacionais, O NICE, no Reino Unido, recomenda ganciclovir e valganciclovir para infecção por CMV pós TCTH alogênico, com monitoramento regular e início da terapia preemptiva se os níveis aumentarem. No Canadá, não há recomendação pelo CDA, mas valganciclovir e ganciclovir são usados como primeira linha para terapia preemptiva para CMV. Na Austrália, o PBAC recomendou valganciclovir para profilaxia em pacientes de TOS com risco de doença por CMV. O SMC, na Escócia, incorporou valganciclovir para prevenir doença por CMV em pacientes CMV negativos que receberam TOS de um doador CMV positivo. A HAS, na França, aprovou valganciclovir para terapia preemptiva em indivíduos CMV negativos que receberam TOS de um doador CMV positivo.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Por conta de complicações decorrentes da fibrose cística, o representante titular, de 33 anos, teve dois pulmões transplantados em maio de 2010. Após o procedimento, fez tratamento profilático para CMV com ganciclovir. A infecção por CMV se manifestou quando teve de ficar internado por causa de uma rejeição leve nos primeiros meses após o transplante. O tratamento da infecção também foi feito com o ganciclovir. Informou que, em outros momentos, apresentou alteração relacionada ao CMV em exames laboratoriais e necessitou ser internado para fazer o tratamento com finalidade de evitar manifestação da infecção, utilizando o mesmo medicamento.

Em relação à profilaxia, feita fora da internação, disse que morava em Guarulhos e precisava se deslocar até um hospital em São Paulo para receber a administração do medicamento. Com isso, tinha custos com o deslocamento, além de necessitar ficar hospedado na casa de parentes ou amigos.

Considerou que outros pacientes transplantados compartilham impressões similares tanto em relação aos sintomas da infecção pelo CMV quanto ao tratamento com o ganciclovir. Sobre este aspecto, comentou que não considera ter apresentado eventos adversos. O único aspecto negativo relacionado ao uso do medicamento, a seu ver, refere-se ao procedimento da infusão. Mencionou que seria excelente fazer o tratamento sem precisar ir a um hospital, utilizando um medicamento de administração mais cômoda, como os de uso oral, por exemplo. Com isso, seriam evitados o deslocamento contínuo e os custos dele decorrentes, uma vez que muitos pacientes moram longe do hospital.

Ao responder a uma pergunta feita por uma técnica do DGITS, falou que teve três episódios relacionados ao CMV, sendo um deles durante uma internação para tratar uma rejeição, quando começou a desenvolver sintomas da infecção pelo CMV, e as outras duas vezes quando apresentou alterações nos exames de acompanhamento e, então, precisou ser internado para receber tratamento com ganciclovir, para evitar manifestações da doença.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Comitê de Medicamentos reconheceu o uso consagrado do ganciclovir e do valganciclovir para a profilaxia e o tratamento das infecções causadas por citomegalovírus (CMV) em pacientes adultos submetidos aos transplantes de

órgãos sólidos (TOS) e de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Todavia, compreendeu as incertezas das evidências clínicas encontradas, destacando as inconsistências dos resultados em determinados desfechos e a ausência de estudos contemplando todas as populações previstas na demanda, e das evidências econômicas, com ênfase na razão de custo-efetividade incremental e no impacto orçamentário estimados para a profilaxia de pacientes submetidos ao TOS e ao TCTH.

Sendo assim, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 131ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de julho de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do ganciclovir intravenoso e do valganciclovir oral para a terapia preemptiva de infecção por CMV e para o tratamento da doença por CMV e desfavorável à incorporação do ganciclovir intravenoso e do valganciclovir oral para a profilaxia da infecção por CMV em pacientes adultos submetidos ao TOS e ao TCTH.

15. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública (CP) nº 61/2024 foi realizada entre os dias 17 de setembro de 2024 e 07 de outubro de 2024. Ao todo, foram recebidas 57 contribuições, sendo sete contribuições de cunho técnico-científico e 50 contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado.

O formulário de contribuições 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).

Perfil dos participantes

Contribuíram com a CP profissionais de saúde (n = 21), pacientes (n = 18), familiares, amigos ou cuidadores (n = 9), representantes de organização da sociedade civil (n = 5), interessados no tema (n = 3) e representante de empresa (n = 1). Dentre os respondentes, a maioria identificou-se como pessoa branca (n = 37), mulher (n = 41), residente da região Sudeste (n = 42) e com idade entre 40 e 59 anos (n = 25) e de 25 a 39 anos (n = 20) (Tabela 11 e

Tabela **12**).

Tabela 11. Contribuições técnico-científicas da Consulta Pública nº 61/2024, de acordo com a origem**.**

Tipo de contribuição	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	18 (31)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	9 (16)
Profissional de saúde	21 (37)
Interessado no tema	3 (5)
Pessoa jurídica	
Empresa	1 (2)
Organização da Sociedade Civil	5 (9)
Total	**57 (100)**

Fonte: CP 61/2024.

Tabela 12. Características demográficas dos participantes da Consulta Pública nº 61/2024.

Características	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	41 (72)
Masculino	14 (25)
Outros	2 (4)
Cor ou etnia	
Amarelo	1 (2)
Branco	37 (65)
Indígena	0 (0)
Pardo	13 (23)
Preto	6 (11)
Faixa etária	
18 a 24	1 (2)
25 a 39	19 (35)
40 a 59	24 (44)
60 ou mais	11 (20)
Regiões Brasileiras	

Norte	1 (2)
Nordeste	6 (11)
Sul	6 (11)
Sudeste	42 (74)
Centro-oeste	2 (4)

Fonte: CP 61/2024.

Análise qualitativa das contribuições

A análise qualitativa das contribuições da CP nº 61/2024 considerou três eixos temáticos: 1) Opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec; 2) Experiência com os medicamentos em avaliação; e 3) Experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde.

Todos os respondentes (n = 57) manifestaram-se favoravelmente à recomendação preliminar da Conitec de incorporação, ao SUS, das tecnologias em avaliação. No entanto, vale salientar que seis contribuições se referiam aos medicamentos avaliados para outras indicações: três citaram, especificamente, o tratamento de herpes zoster em pacientes transplantados, e três abordaram o uso dos medicamentos no tratamento de pacientes oncológicos.

Sobre o conteúdo apresentado no eixo temático “Opiniões...”, é possível enfatizar o tema acerca das vantagens relacionadas à posologia do valganciclovir em termos de desospitalização, com a diminuição do tempo de internação, dos custos e dos riscos aos pacientes, bem como a facilidade de uso. Destacam-se, também, as respostas sobre a necessidade de acesso público aos medicamentos e a relevância deles para a profilaxia do CMV, considerando, particularmente, os receptores CMV negativos de doadores positivos ao vírus. Ademais, os respondentes mencionaram, em menor escala, o fato de os medicamentos: serem a melhor opção terapêutica, considerando que já são utilizados na prática clínica e são recomendados por diretrizes internacionais; aumentarem a qualidade de vida; apresentarem ganho de sobrevida e tratarem de uma infecção muito prevalente. Por fim, foi citado a relevância de avaliação e incorporação do teste PCR para detecção do vírus no SUS (Quadro 15).

Quadro 15. Manifestações favoráveis à incorporação das tecnologias em avaliação verificadas nas contribuições enviadas à CP nº 61/2024.

Códigos		**Trechos ilustrativos**
Vantagens da posologia do valganciclovir	Desospitalização	*“Com a quantidade de transplante que realizamos e com a necessidade de transplantar ainda mais, a incorporação do Valganciclovir se torna crucial não só para garantir o tratamento adequado do CMV nessa população, como para a liberação de novos leitos para possíveis transplantes ou intercorrências pós TX que necessariamente demandem de internação ou hospital-day"* (Interessado no tema)
	Redução de custos	*“Os pacientes do SUS já demandam o uso das duas mediações há algum tempo. A dispensação só tem sido feita a partir de judicialização (no caso do valganciclovir). A disponibilização reduziria custos com processos*

		jurídicos e gastos com internação prolongada para término de terapias parenterais." (Profissional de saúde)
	Diminuição de riscos	*"alternativa oral para infecção e doença leve, possibilitando desospitalização e evitando riscos relacionados ao acesso venoso"* (Organização da sociedade civil)
	Facilidade de uso	*"Pela comodidade e facilidade de uso do valganciclovir, e, talvez pelo menor custo total de uso, deve ser incorporado para a profilaxia e tratamento preemptivo da infecção pelo citomegalovírus em transplantados de órgãos sólidos."* (Profissional de saúde)
Acesso		*"Como paciente que passou por três tratamentos de citomegalovírus (CMV) após um transplante de medula óssea, posso afirmar com convicção sua extrema importância para a saúde de quem se trata ou se tratou com este e outros medicamentos do tipo. No mais, não se trata apenas de saúde, mas de vermos e nos colocarmos no lugar do outro, uma vez que quem passa por um transplante sabe dos gastos exorbitantes deste tratamento, mesmo que custeado pelo sus. Portanto, ter acesso a este medicamento é um direito de todo paciente que sofre em busca de uma saúde melhor, afinal, os valores destes são elevados, e a saúde é um direito de todos o dever do Estado. Não se trata apenas de um medicamento, mas de zelar pelo princípio da dignidade humana."* (Paciente)
Profilaxia	R-/D+	*"Por outro lado, apesar da recomendação inicial negativa para tratamento profilático, o tema merece reconsideração particularmente naqueles pacientes D+/R- com riso muito alto ou universal de reativação devido a presença de outros fatores de risco tais como uso de ATG e pulsoterpaia com corticosteróides."* (Profissional de saúde) *"A infecção por citomegalovírus tem alta incidência nos pacientes transplantados de órgãos sólidos e impacta negativamente na sobrevida do paciente e do enxerto por ser um vírus imunomodulador. Quando infectado há a necessidade de se manter o paciente internado para a infusão endovenosa do medicamento disponível no mercado e isso aumenta a morbidade nesse paciente imunossuprimido. E no caso dos receptores IgM negativos o risco de infecção é extremamente alta, portanto a profilaxia se faz necessária evitando assim a infecção pelo citomegalovirus."* (Profissional de saúde)
Melhores opções terapêuticas		*"Elencamos as recomendações das diretrizes internacionais (Kotton et al., 2018) (BTS, 2022) (Chadban et al., 2020) a seguir relativas a TOS: Profilaxia do CMV em TOS (adultos, crianças e jovens que recebem TOS: oferecer profilaxia com valganciclovir para receptores de transplantes de rim e fígado por pelo menos 3 meses após o transplante se: receptor é soronegativo para CMV e recebe um aloenxerto de um doador soropositivo CMV (D +/R-) [1A] OU receptor que fez uso de terapia de depleção de linfócitos T com globulina antitimócito (ATG) ou Alemtuzumab (Campath) em pares segundo o sorostatus D +/R+ ou D-/R+ [1A], Profilaxia do CMV em TOS: considerar a profilaxia com Valganciclovir para pessoas que recebem transplantes cardíacos, pulmonares, intestinais ou pâncreas por pelo menos 3 meses após o transplante se: receptor é soronegativo para CMV e recebe um aloenxerto de um doador soropositivo CMV (D + / R-) [1C] OU para receptores que usaram terapêutica de depleção de linfócitos T com globulina antitimócito (ATG) ou Alemtuzumab (Campath) onde o sorostatus do binômio é D+/R+ ou D-/R+ [1C], Profilaxia do CMV em TOS: considerar a profilaxia do Valganciclovir durante pelo menos 3 meses após o início do tratamento para a rejeição aguda do enxerto se o doador ou o receptor forem CMV positivos (D+/R-, D+/R+ ou D-/R+) [2C]. Terapia Preemptiva em TOS: Oferecer monitorização da carga viral de CMV (DNAemia) para orientar a terapia preemptiva para adultos, crianças e jovens que recebem um transplante de órgão sólido se: soropositivos CMV (D+/R+, D-/R+) [1B] E os receptores não receberam terapia de depleção de linfócitos T [1B] E não estão recebendo profilaxia universal com valganciclovir [1B] , Tratamento de doença ativa TOS: oferecer tratamento com Valganciclovir oral por um período de pelo menos 2 semanas [1A], avaliar a carga viral*

	CMV após 2 semanas de tratamento e repetir com um intervalo mínimo de 7 dias [1D]" (Organização da sociedade civil)
Aumento da qualidade de vida	*"[...] Esses antivirais desempenham um papel crucial na prevenção e controle das complicações graves associadas à reativação do CMV, impactando diretamente na sobrevida e na qualidade de vida desses pacientes."* (Familiar, amigo ou cuidador)
Sobrevida	*"CMV e uma doença muito prevalente em nossa população de transplantados renais, tem efeitos diretos indiretos que resultam em perda do enxerto. O tratamento efetivo dessa doença melhora a sobrevida do enxerto e do paciente."* (Profissional de saúde)
Teste PCR	*"O tratamento preemptivo nos pacientes de risco moderado e mesmo alto é a alternativa mais empregada no manejo do CMV pós-transplante de fígado, mas requer incorporação da tecnologia PCR para CMV no SUS para facultar coleta do exame na localidade de residência do paciente. Torna-se, portanto, imprescindível esta incorporação na elaboração de um PCDT para manejo da infecção do CMV pós-transplante de órgãos para garantir acesso universal"* (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 61/2024, Conitec.

Dentre os respondentes, 39 informaram ter experiência com as tecnologias em avaliação: 27 como profissionais de saúde, nove como pacientes e três como cuidadores ou responsáveis. Apenas 34 participantes especificaram os medicamentos que possuem experiência: 25 têm experiência com ambas as tecnologias em avaliação, oito têm experiência apenas com o ganciclovir e um tem experiência só com o valganciclovir.

No que diz respeito às duas tecnologias, em relação aos efeitos positivos ou facilidades dos medicamentos, foi mencionada a eficácia, como melhora e controle da infecção, bem como o seu caráter preventivo. No que se refere aos efeitos negativos ou dificuldades, sobressaíram os eventos adversos, especialmente, toxicidade renal e mielotoxicidade. Em relação apenas ao ganciclovir, foi mencionada a internação prolongada e o acesso venoso como dificuldades associadas ao medicamento. Já no tocante ao valganciclovir, os respondentes enfatizaram, como aspecto positivo da tecnologia, a facilidade posológica com possibilidade de administração em domicílio, que gera redução de internações e maior conforto para o paciente. Em contrapartida, as respostas apresentaram a dificuldade de acesso, como aspecto negativo (**Quadro 16**).

Quadro 16. Contribuições sobre os efeitos positivos e efeitos negativos das tecnologias em avaliação.

Códigos		**Trechos ilustrativos**
Efeitos positivos ou facilidades	Eficácia	*"O ganciclovir e o valganciclovir, assim como a implementação de estratégias preventivas, tais como o uso de profilaxia antiviral ou da estratégia de tratamento preemptivo, que consiste no tratamento pré-sintomático de pacientes com viremia detectada por vigilância com testes laboratoriais seriados (antigenemia ou teste molecular quantitativo) durante o período de maior risco, obtiveram grande impacto clínico, reduzindo eventos relacionados à infecção como a evolução para doença órgão-invasiva, perda de enxerto, e mortalidade."* (Organização da sociedade civil) *"Boa resposta ao tratamento das formas leves e moderadas de CMV e na profilaxia da doença por CMV em pacientes adultos e pediátricos receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS) de risco alto (D+/R-) a risco moderado (D+/R+ ou D-/R+)"* (Profissional de saúde) *"Controle da infecção pelo CMV"* (Profissional de saúde)
	Prevenção	*"Prevenção da ocorrência da viremia por CMV, prevenção da ocorrência de doença invasiva por CMV e também de desfechos indiretos relacionados a esta infecção (rejeição, GVHD e também mortalidade)"* (Profissional de saúde)

	Facilidade posológica do valganciclovir	*"VALGANCICLOVIR apresenta nítida vantagem por ser uma medicação de uso por via oral, evitando a hospitalização e a necessidade (e uso) de acesso vascular, o que representa maior disponibilidade de leitos para transplante e menor risco de infecções da corrente sanguínea associada aos cateteres, além de proporcionar maior conforto ao paciente no pós-transplante."* (Empresa) *"O tratamento, no caso do valganciclovir, pode ser realizado com o paciente em domicílio, permitindo alta hospitalar para término de tratamento nas situações que cabiam."* (Profissional de saúde)
Efeitos negativos ou dificuldades	Eventos adversos – ambos os medicamentos	*"Ambas as medicações podem causar leucopenia"* (Profissional de saúde) *"O principal efeito negativo é a mielotoxicidades que essas medicações podem levar, principalmente no paciente transplantado de medula."* (Profissional de saúde) *"Alterações renais."* (Familiar, amigo ou cuidador)
	Internação prolongada com o ganciclovir	*"O ganciclovir apesar de sua eficácia, é de infusão endovenosa, que leva a uma alta incidência de flebite e há a necessidade de se manter o paciente internado aumento assim a morbidade nesse paciente imunossuprimido."* (Profissional de saúde)
	Dificuldade de acesso ao valganciclovir	*"Dificuldade na obtenção do produto"* (Interessado no tema) *"Medicamento caro."* (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 61/2024, Conitec.

Sobre a experiência com outras tecnologias para profilaxia e terapia preemptiva de infecções por CMV e tratamento da doença por CMV após TOS e TCTH, os respondentes mencionaram ter experiência, principalmente, com forcarnet e aciclovir (Figura 3). Vale salientar que algumas menções ao aciclovir se direcionavam para herpes zoster e outras para o CMV.

Fonte: Consulta Pública nº 61/2024, Conitec.

Figura 3. Frequência de tecnologias citadas para a mesma condição de saúde na Consulta Pública nº 61/2024.

No tocante aos aspectos positivos de outras tecnologias, foram mencionados os seguintes: boa resposta ao tratamento, alternativa terapêutica, tolerabilidade e comodidade posológica. Sobre os aspectos negativos, tiveram ênfase as respostas acerca dos eventos adversos dos medicamentos e da ausência de registro na Anvisa (Quadro 17. Contribuições sobre os efeitos positivos e efeitos negativos de outras tecnologias para a mesma condição de saúde.).

Quadro 17. Contribuições sobre os efeitos positivos e efeitos negativos de outras tecnologias para a mesma condição de saúde.

Códigos		**Trechos ilustrativos**
Efeitos positivos ou facilidades	Boa resposta	"O uso profilático de LETERMOVIR reduziu significativamente os episódios de reativação do CMV no pós-TCTH, levando a menos hospitalização e menor toxicidade. O LETERMOVIR é um medicamento de uso oral e bem tolerado

		pelos pacientes, sem apresentar efeitos colaterais significativos e/ou impeditivos do uso.” (Empresa) - Letermovir
	Alternativa terapêutica	“São medicamentos alternativos quando ocorre falha/ não resposta a terapia de primeira linha com ganciclovir e valganciclovir.” (Organização da sociedade civil) - Foscarnet, cidofovir e imunoglobulinas “tratamento na refratariedade” (Profissional de saúde) - Foscarnet
	Tolerabilidade ao tratamento	“Baixa toxicidade e tolerabilidade.” (Profissional de saúde) - Letermovir
Efeitos negativos ou dificuldades	Eventos adversos	“Baixa segurança: efeitos colaterais graves renais e hematológicos” (Profissional de saúde) - Foscarnet
	Ausência de registro na Anvisa	“não aprovado pela Anvisa. Possibilidade de uso apenas por importação direta em nome do paciente ou por liminar judicial. Muito tóxico, com elevada incidência de eventos adversos renais e eletrolíticos.” (Organização da sociedade civil) - Foscarnet

Fonte: Consulta Pública nº 61/2024, Conitec.

Contribuições técnico-científicas

Análise das contribuições

Foram apresentadas, ao todo, sete contribuições sobre evidências clínicas e quatro sobre avaliação econômica. Das sete contribuições de cunho técnico-científico, cinco (71,4%) foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec para terapia preemptiva e tratamento da doença por CMV, mas se posicionaram contra a não incorporação da profilaxia para infecção por CMV em pacientes adultos submetidos ao TOS e TCTH. Duas (28,6%) contribuições não expressaram posicionamento crítico em relação à recomendação preliminar da Conitec.

Os argumentos apresentados pelos participantes da consulta pública organizados nas seguintes categorias:

1. Evidências clínicas.

2. Avaliação econômica.

Evidências clínicas

Algumas contribuições apresentaram considerações sobre a incorporação do ganciclovir e valganciclovir para tratamento profilático e terapia preemptiva da infecção por CMV após o TCTH e TOS. Em resumo, as contribuições abordavam os seguintes apontamentos:

> *“De fato, há certa controvérsia na literatura quanto ao benefício da profilaxia versus o tratamento preemptivo. Entretanto, “há” evidência é relativamente consensual que determinados tipos de pacientes, submetidos a intensa imunossupressão devem receber “esssa” estratégia caso sejam D+/R- (...).”*

"A Comissão de Infecção da ABTO, no seu papel de contribuir com o contínuo progresso das ações de melhoria voltadas para o controle das doenças infecciosas na população de pacientes transplantados no nosso país, vem, por meio desta, esclarecer os seus argumentos à favor da recomendação preliminar favorável da Conitec à incorporação do ganciclovir intravenoso e do valganciclovir oral para a terapia preemptiva de infecção por CMV e para o tratamento da doença por CMV, e contra a recomendação preliminar desfavorável da Conitec à incorporação do ganciclovir intravenoso e do valganciclovir oral para a profilaxia da infecção por CMV em pacientes adultos submetidos ao TOS e ao TCTH. O citomegalovírus (CMV) continua sendo das principais complicações pós-transplante, associado a elevada morbimortalidade. No Brasil, aproximadamente 95% dos adultos são soropositivos para o CMV no momento do transplante (Tuon FF et al. 2019). Dessa forma, estão sob elevado risco de reativação viral e adoecimento no contexto de imunossupressão pós-transplante. Indivíduos soronegativos, estimados em 5% da população adulta e maior prevalência na população pediátrica no nosso meio, são de risco para infecção primaria e adoecimento no período "pos-transplante". Estamos em total acordo com o parecer favorável da Conitec à incorporação do ganciclovir intravenoso e do valganciclovir oral para a terapia preemptiva de infecção por CMV e para o tratamento da doença por CMV. Entretanto, para determinados grupos pacientes pós-TOS, a profilaxia antiviral ainda é a primeira opção, e, por isso, nos colocamos "à" favor da incorporação do ganciclovir intravenoso e do valganciclovir oral para a profilaxia da infecção por CMV nessa população específica."

"Preencho este formulário como representante da Sociedade Brasileira de Nefrologia, da qual sou diretora do Departamento de Transplante Renal (...) Reiteramos que concordamos com a recomendação da CONITEC sobre a incorporação do ganciclovir intravenoso e do valganciclovir oral para a terapia preemptiva da infecção por CMV, bem como para o tratamento da doença por CMV. No entanto, sugerimos uma revisão quanto à decisão de não incorporar a profilaxia. (...)."

Foram apresentados sete anexos, e todos tiveram seus conteúdos avaliados. Dentre eles, três contêm comentários críticos à recomendação preliminar desfavorável à incorporação de ganciclovir e valganciclovir para profilaxia de infecções por CMV, mas concordam com sua incorporação para terapia preemptiva e tratamento da doença por CMV. Os anexos recebidos são provenientes das seguintes instituições e profissionais: Sociedade Brasileira de Nefrologia, Serviço de Transplantes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e um médico infectologista.

Dois anexos reforçam as evidências apresentadas neste relatório sobre a eficácia, efetividade e segurança dos medicamentos ganciclovir e valganciclovir no tratamento de CMV em pacientes pós-transplante. A Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG) enviou um anexo destacando a disponibilidade do ganciclovir nas dosagens de 250 mg e 500 mg para o tratamento de pacientes transplantados no Estado, conforme a Resolução SES/MG nº 5934, de 27 de

outubro de 2017. O Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas apresentou posicionamento favorável à recomendação preliminar.

Todos os anexos citaram publicações científicas relacionadas à infecção por CMV e foram considerados para análise. Os estudos de Chen et al. (2018) e Vernooij et al. (2024) foram mencionados nos anexos e estão incluídos na análise inicial deste relatório. As revisões sistemáticas de Ljungman et al. (2017), Giménez et al. (2019), Qiu et al. (2024) e Wu et al. (2024) também foram citadas, mas não foram incluídas, pois não atendem à pergunta PICOS deste relatório. A revisão sistemática de Ruenroengbun et al. (2021) foi excluída por não apresentar evidências adicionais.

Os estudos de Ruiz-Arabi et al. (2024), Kotton et al. (2023), Hakki et al. (2021), Singh et al. (2020), Imlay et al. (2023), Lerman et al. (2023), Razonable, Raymund R. (2023), Girmenia et al. (2019), Tuon et al. (2019), Bacal et al. (2018), Cristelli et al. (2018), Reusing et al. (2018), Hasegawa et al. (2017), Asberg et al. (2009), Perrottet et al. (2009) e Wiltshire et al. (2005) foram citados não incluídos, pois são revisões de literatura, diretrizes clínicas, ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais que não se enquadram na pergunta PICOS deste relatório. O estudo de Telles et al. (2015) não foi localizado.

Avaliação econômica

Foram recebidas quatro contribuições sobre a avaliação econômica, e nenhuma apresentou evidências técnicas capazes de alterar os modelos econômicos apresentados previamente. Uma das contribuições incluiu informações sobre a análise de custo-efetividade realizada por Oppenheimer et al. (2021), Gheith et al. (2017) e Singh et al. (2021).

> *"Considerando alguns aspectos relativos à análise econômica, para o uso profilático, Oppenheimer et al., 2021, compararam o custo da profilaxia sequencial com ganciclovir intravenoso à profilaxia com valganciclovir oral em TOS de alto risco. O estudo concluiu que a profilaxia com valganciclovir foi similar a profilaxia sequencial com ganciclovir, com os benefícios adicionais da posologia oral e redução das complicações associadas à utilização de cateteres. Ressalta-se que em relação ao uso profilático, Gheith et al. investigaram a relação custo-efetividade da profilaxia com valganciclovir em dose baixa (450 mg/dia) versus dose padrão (900 mg/dia) em receptores de transplante renal. O estudo concluiu que a dose baixa de valganciclovir era significativamente menos dispendiosa, com menos episódios de leucopenia e rejeição, mantendo uma eficácia semelhante na prevenção da doença por CMV. Na terapia preemptiva, Singh et al., 2021, avaliaram a relação de custo-efetividade da terapia preemptiva versus profilaxia com valganciclovir em receptores de transplante de fígado soronegativos com doadores soropositivos. O estudo concluiu que a terapia preemptiva estava associada a taxas menores de doença por CMV e a custos globais mais baixos em comparação com a profilaxia, devido principalmente à redução das internações e dos custos associados à doença por CMV."*

Os estudos apresentados na contribuição anterior não fornecem evidências adicionais às já apresentadas neste relatório. Halim et al. (2016), avaliou a eficácia e segurança de diferentes posologias do valganciclovir, mas não se mostrou adequado ao contexto deste relatório. Singh et al. (2021), apresenta uma análise de custo-efetividade comparando a terapia preemptiva com valganciclovir versus profilaxia em pessoas pós transplante de fígado. O estudo concluiu que a terapia preemptiva é a estratégia mais custo-efetiva e foi associada a menores taxas de doença por CMV e menores custos em comparação à profilaxia em receptores de transplante de fígado D+/R-. Esses resultados corroboram com os resultados encontrados nos modelos econômicos deste relatório.

Outros estudos, foram mencionados em uma das contribuições. O estudo de Oppenheimer et al. (2021) avaliou o custo da profilaxia e manejo na infecção por CMV em pacientes pós TOS. O estudo utilizou o modelo econômico de custo-minimização para na perspectiva do sistema de saúde espanhol e utilizou custos médicos diretos e indiretos, como controle de eventos adversos. Os estudos de Reischig et al., (2005) e Kacer et al., (2015) comparam os custos do medicamento valaciclovir comparado ao ganciclovir e valganciclovir na profilaxia. Estes estudos não foram considerados visto as inconsistências de comparadores.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O Comitê de Medicamentos ponderou sobre o uso do ganciclovir e do valganciclovir na profilaxia e na terapia preemptiva das infecções e da doença causadas por citomegalovírus (CMV) e no tratamento da doença causada por CMV em pacientes adultos submetidos aos transplantes de órgãos sólidos (TOS) e de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) pelos centros transplantadores do país, conforme protocolos próprios de monitoramento e tratamento dos pacientes receptores de transplantes alinhados com diretrizes internacionais, e concluiu pela necessidade e pelo momento oportuno para regulamentar o acesso e garantir o melhor cuidado em saúde com o uso do ganciclovir e do valganciclovir para a indicação proposta em Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, com base na possibilidade de interrupção das ações e dos serviços que já estão disponíveis no SUS, a depender da recomendação final da Conitec, apesar das incertezas oriundas das evidências clínicas e econômicas apresentadas.

Desta forma, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 135ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de novembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do ganciclovir intravenoso e do valganciclovir oral na profilaxia e na terapia preemptiva da infecção e da doença por CMV e no tratamento da doença por CMV após TOS e TCTH, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 944/2024.

17. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 12, DE 18 DE FEVEREIRO DE 2025

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, ganciclovir intravenoso e valganciclovir oral para profilaxia e terapia preemptiva para infecção e doença por citomegalovírus (CMV) e tratamento da doença por CMV após transplante de órgão sólidos (TOS) e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.097643/2024-74.

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, ganciclovir intravenoso e valganciclovir oral para profilaxia e terapia preemptiva para infecção e doença por citomegalovírus (CMV) e tratamento da doença por CMV após transplante de órgão sólidos (TOS) e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TC TH), 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

REFERÊNCIAS

1. Donadeu L, Revilla-López E, Jarque M, Crespo E, Torija A, Bravo C, et al. CMV-Specific cell-mediated immunity predicts a high level of CMV replication after prophylaxis withdrawal in lung transplant recipients. Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2021;224(3):526–31. Disponível em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014167496&from=export

2. Peffault De Latour R, Chevallier P, Blaise D, Alami S, Lévy-Bachelot L, Allavoine T, et al. Clinical and economic impact of treated CMV infection in adult CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Med Virol [Internet]. 2020;92(12):3665–73. Disponível em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005430302&from=export

3. Nordham KD, Ninokawa S. The history of organ transplantation. Baylor University Medical Center Proceedings. 2 de janeiro de 2022;35(1):124–8.

4. Leeson S, Desai SP. Medical and Ethical Challenges During the First Successful Human Kidney Transplantation in 1954 at Peter Bent Brigham Hospital, Boston. Anesth Analg. janeiro de 2015;120(1):239–45.

5. Pêgo-Fernandes PM, Garcia VD. Estado atual do transplante no Brasil. Diagnóstico e Tratamento [Internet]. 2010;15(2):51–3. Disponível em: www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXV_n3/index.

6. Guerra Junior AA, Acúrcio F de A, Andrade EIG, Cherchiglia ML, Cesar CC, Queiroz OV de, et al. Ciclosporina versus tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos. Cad Saude Publica. janeiro de 2010;26(1):163–74.

7. Ministério da Saúde e Bio-Manguinhos/Fiocruz. Brasil registra o maior número de transplantes de órgãos em 10 anos [Internet]. 2024 [citado 13 de maio de 2024]. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/noticia/brasil-registra-o-maior-numero-de-transplantes-de-orgaos-em-10-anos#:~:text=Com%204.514%20cirurgias%20realizadas%2C%20o,homens%20e%2017.165%20s%C3%A3o%20mulheres

8. Kumar R, Ison MG. Opportunistic Infections in Transplant Patients. Infect Dis Clin North Am. dezembro de 2019;33(4):1143–57.

9. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. American Journal of Transplantation. fevereiro de 2013;13:24–40.

10. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 28 de setembro de 2019;33(9).

11. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. Microbiol Spectr. 12 de agosto de 2016;4(4).

12. Zakhour J, Allaw F, Haddad SF, Kanj SS. The Ten Most Common Questions on Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. Clin Hematol Int. 29 de dezembro de 2022;5(1):21–8.

13. Hakimi Z, Aballéa S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, et al. Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. Transplant Infectious Disease. 21 de outubro de 2017;19(5).

14. Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplantation: State of the Evidence. J Infect Dis. 5 de março de 2020;221(Supplement_1):S23–31.

15. Roman A, Manito N, Campistol JM, Cuervas-Mons V, Almenar L, Arias M, et al. The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients. Transplant Rev. abril de 2014;28(2):84–91.

16. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TMV, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. Clinics. julho de 2015;70(7):515–23.

17. 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. junho de 2018;102(6):900–31.

18. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Hematol Oncol Clin North Am. fevereiro de 2011;25(1):151–69.

19. Silva Junior HT, Tokat Y, Cai J, Singh I, Sandhu A, Demuth D, et al. Epidemiology, management, and burden of cytomegalovirus in solid organ transplant recipients in selected countries outside of Europe and North America: A systematic review. Transplant Infectious Disease. 31 de agosto de 2023;25(4).

20. de Matos SB, Meyer R, Lima FW de M. Cytomegalovirus Infection after Renal Transplantation: Occurrence, Clinical Features, and the Cutoff for Antigenemia in a University Hospital in Brazil. Infect Chemother. 2017;49(4):255.

21. 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. outubro de 2023;27:103253.

22. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consulta Medicamentos. 2024 [citado 21 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

23. Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. Drugs. 30 de julho de 2018;78(11):1085–103.

24. Lobato-Silva D de F. Citomegalovírus: epidemiologia baseada em dados de soroprevalência. Rev Pan-Amaz Saude. 2016;7:213–9.

25. BC Transplant. Medication guidelines for solid organ transplants. Provincial Health Services Authority [Internet]. 2021 [citado 20 de junho de 2024]; Disponível em: http://www.transplant.bc.ca/health-professionals/transplant-resources/transplant-clinical-guidelines/medication-guidelines

26. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 28 de setembro de 2019;33(9).

27. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. Kidney Int. fevereiro de 2010;77(4):299–311.

28. British Transplantation Society. UK Guideline on prevention and management of cytomegalovirus (cmv) infection and disease following solid organ transplantation [Internet]. 2022 [citado 20 de junho de 2024]. Disponível em:

https://bts.org.uk/uk-guideline-on-prevention-and-management-of-cytomegalovirus-cmv-infection-and-disease-following-solid-organ-transplantation/

29. 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(6):900–31.

30. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis. 1º de agosto de 2019;19(8):e260–72.

31. Vol. 2 No. 1 (2021): Journal of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy | JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY [Internet]. [citado 22 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.jbmtct.com.br/seer/index.php/jbmtct/issue/view/5

32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva; Consultas - Medicamentos. Anvisa [Internet]. [citado 20 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

33. Faulds D, Heel RC. Ganciclovir. Drugs. abril de 1990;39(4):597–638.

34. Pescovitz MD. Valganciclovir. Transplant Rev. abril de 2006;20(2):82–7.

35. Pescovitz MD. Valganciclovir: Recent Progress. American Journal of Transplantation. junho de 2010;10(6):1359–64.

36. Matthews T, Boehme R. Antiviral Activity and Mechanism of Action of Ganciclovir. Clinical Infectious Diseases. 1º de julho de 1988;10(Supplement_3):S490–4.

37. Halex Istar. Cymevir - Bula do profissional de saúde [Internet]. [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.halexistar.com.br/static/arquivos/downloads/bula-ps-3616199.pdf

38. Eurofarma Laboratórios S.A. Ganciclovir Sódico - Bula para profissional de saúde [Internet]. [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://cdn.eurofarma.com.br//wp-content/uploads/2016/09/Bula_Ganciclovir_Sodico_Profissional.pdf

39. Blau Farmacêutica. Ganvirax - Bula do profissional de saúde [Internet]. [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.blau.com.br/storage/app/media/Bulas%20Novas%20-%2029.08.17/bulapsganvirax.pdf

40. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consulta Medicamentos - Valganciclovir. 2024 [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=22079

41. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Valcyte - Bula do profissional de saúde [Internet]. 2024 [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/valcyte/Valcyte%20-%20Bula%20para%20Profissionais.pdf

42. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Bulário Eletrônico - Cymevir. 2024 [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cymevir

43. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Bulário Eletrônico - Ganciclotrat. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=GANCICLOTRAT

44. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Bulário Eletrônico - Cloridrato de Valganciclovir Dr. Reddys Farmacêtuica do Brasil. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cloridrato%20de%20valganciclovir

45. Brasil. INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial [Internet]. Consulta à Base de Dados do INPI - Valganciclovir. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=805042&SearchParameter=VALGANCICLOVIR%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=

46. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consulta Medicamentos - Ganciclovir - Eurofarma. 2024 [citado 28 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510236400184/?substancia=5068

47. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [citado 12 de junho de 2024]. Disponível em: http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp

48. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021; Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_ptc.pdf

49. Chen K, Cheng MP, Hammond SP, Einsele H, Marty FM. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 28 de agosto de 2018;2(16):2159–75.

50. Winston DJ. Ganciclovir Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection and Disease in Allogeneic Bone Marrow Transplant Recipients: Results of a Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. Ann Intern Med. 1º de fevereiro de 1993;118(3):179.

51. Gagelmann N, Ljungman P, Styczynski J, Kröger N. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biology of Blood and Marrow Transplantation. outubro de 2018;24(10):2101–9.

52. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, Du Mond C, Cays M, Ebeling DF, et al. Early Treatment with Ganciclovir to Prevent Cytomegalovirus Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. New England Journal of Medicine. 5 de dezembro de 1991;325(23):1601–7.

53. Goodrich JM. Ganciclovir Prophylaxis To Prevent Cytomegalovirus Disease after Allogeneic Marrow Transplant. Ann Intern Med. 1º de fevereiro de 1993;118(3):173.

54. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study - PubMed [Internet]. [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8916975/

55. Raval AD, Kistler K, Tang Y, Murata Y, Snydman DR. Antiviral treatment approaches for cytomegalovirus prevention in kidney transplant recipients: A systematic review of randomized controlled trials. Transplant Rev. janeiro de 2021;35(1):100587.

56. Vernooij RW, Michael M, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3 de maio de 2024;2024(5).

57. Conti DJ, Freed BM, Gruber SA, Lempert N. Prophylaxis of primary cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. A trial of ganciclovir vs immunoglobulin. Arch Surg [Internet]. 1994 [citado 9 de junho de 2024];129(4):443–7. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8154971/

58. Ahsan N, Holman MJ, Sonderbye L, Langhoff E, Yang HC. Oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus infection in postkidney transplant "CMV at risk" recipients: A controlled, comparative study of two regimens (750 mg Bid and 500 mg Bid). Transplant Proc [Internet]. 1998 [citado 9 de junho de 2024];30(4):1383–5. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9636560/

59. Ruenroengbun N, Sapankaew T, Chaiyakittisopon K, Phoompoung P, Ngamprasertchai T. Efficacy and Safety of Antiviral Agents in Preventing Allograft Rejection Following CMV Prophylaxis in High-Risk Kidney Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Cell Infect Microbiol. 1º de abril de 2022;12.

60. Conti DJ. Preemptive Ganciclovir Therapy in Cytomegalovirus-Seropositive Renal Transplants Recipients. Archives of Surgery. 1º de novembro de 1995;130(11):1217.

61. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 28 de fevereiro de 2013;

62. Hibberd PL. Preemptive Ganciclovir Therapy To Prevent Cytomegalovirus Disease in Cytomegalovirus Antibody-Positive Renal Transplant Recipients. Ann Intern Med. 1º de julho de 1995;123(1):18.

63. Brennan DC, Garlock KA, Lippmann BA, Buller RS, Gaudreault-Keener M, Lowell JA, et al. Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy. J Am Soc Nephrol [Internet]. 1997 [citado 9 de junho de 2024];8(1):118–25. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9013456/

64. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. Cad Saude Publica [Internet]. julho de 2012;28(7):1223–38. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000700002&lng=pt&tlng=pt

65. Ministério da Saúde. Transplantes - Série histórica [Internet]. 2022 [citado 11 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/estatisticas/transplantes-serie-historica

66. Conitec. Relatório de recomendação - Letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores soropositivos para CMV (R+) submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico [Internet]. Brasília; 2022 nov [citado 14 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221208_relatorio_letermovir_para_cmv_pacientes_tcth.pdf

67. ClinicalTrials. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. 2024 [citado 24 de junho de 2024]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec

68. Cortellis. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. 2024 [citado 24 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do

69. Anvisa. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. 2024 [citado 24 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/

70. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Recommendations | Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant. Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant . 2019. p. 4–5.

71. Canadian Drug Expert Committee. CADTH Reimbursement Recommendation - Maribavir (Livtencity) [Internet]. 2022 [citado 8 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0720%20Livtencity%20-%20Confidential%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20October%206%2C%202022_For%20Posting.pdf

72. Australian Government. Department of Health and Aged Care. Pharmaceutical Benefits Scheme - December 2003 PBAC Outcomes - Positive Recommendations [Internet]. 2003 [citado 7 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2003-12/positive-recommendations

73. Scottish Medicines Consortium – SMC. Valganciclovir (Valcyte). 2011.

74. Hauté Autorité de Santé (HAS). L’avis de la commission de la Transparence - ROVALCYTE [Internet]. 2008 [citado 23 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/rovalcyte_-_ct-5893.pdf

75. Hauté Autorité de Santé (HAS). L’avis de la commission de la Transparence - PREVYMIS [Internet]. 2018 [citado 8 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16715_PREVYMIS_PIC_INS_Avis3_CT16715.pdf

76. 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. setembro de 2007;7(9):2106–13.

77. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Hematol Oncol Clin North Am. fevereiro de 2011;25(1):151–69.

78. Health Sciences Library System. Elsevier Embase Search Filters [Internet]. 2024 [citado 28 de maio de 2024]. Disponível em: https://hsls.libguides.com/Embase-search-filters/systematic-reviews

79. ISSG. The ISSG Search Filter Resource [Internet]. The ISSG Search Filter Resource. 2024 [citado 28 de maio de 2024]. Disponível em: https://sites.google.com/a/york.ac.uk/issg-search-filters-resource/home?authuser=0

80. Rayyan - Intelligent Systematic Review [Internet]. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.rayyan.ai/

81. 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. 29 de março de 2021;n71.

82. Yang CW, Kim YO, Kim YS, Kim SY, Moon IS, Ahn HJ, et al. Clinical course of cytomegalovirus (CMV) viremia with and without ganciclovir treatment in CMV-seropositive kidney transplant recipients. Longitudinal follow-up of

CMV pp65 antigenemia assay. Am J Nephrol [Internet]. setembro de 1998 [citado 9 de junho de 2024];18(5):373–8. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9730559/

83. Koetz AC, Delbrück R, Furtwängler A, Hufert FT, Neumann-Haefelin D, Kirste G, et al. Cytomegalovirus pp65 antigen-guided preemptive therapy with ganciclovir in solid organ transplant recipients: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. Transplantation [Internet]. 15 de outubro de 2001 [citado 9 de junho de 2024];72(7):1325–7. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11602864/

84. Rayes. PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL TO ASSESS THE VALUE OF PREEMPTIVE ORAL THERAPY FOR CMV INFECTION FOLLOWING LIVER TRANSPLANTATION [Internet]. Clinical transplantation. 2001 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2001/09150/prospective_randomized_trial_to_assess_the_value.24.aspx

85. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and Safety of Valganciclovir vs. Oral Ganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. American Journal of Transplantation. abril de 2004;4(4):611–20.

86. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Midvedt K, Foss A, Åsberg A, et al. Pre-emptive therapy of CMVpp65 antigen positive renal transplant recipients with oral ganciclovir: a randomized, comparative study. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 1º de setembro de 2003 [citado 9 de junho de 2024];18(9):1899–908. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12937241/

87. Leray H, Mourad G, Chong G, Segondy M, Mion C. Prophylactic treatment of cytomegalovirus primary infection with ganciclovir in renal transplant recipients. Transplant Proc [Internet]. 1º de agosto de 1995 [citado 9 de junho de 2024];27(4):2448–2448. Disponível em: https://europepmc.org/article/med/7652875

88. Merigan TC, Renlund DG, Keay S, Bristow MR, Starnes V, O'Connell JB, et al. A Controlled Trial of Ganciclovir to Prevent Cytomegalovirus Disease after Heart Transplantation. New England Journal of Medicine [Internet]. 30 de abril de 1992 [citado 9 de junho de 2024];326(18):1182–6. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199204303261803

89. Rondeau. Effect of prophylactic ganciclovir on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients - PubMed [Internet]. 1993 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8255520/

90. Cohen AT, O'Grady JG, Sutherland S, Sallie R, Tan K -C, Williams R. Controlled trial of prophylactic versus therapeutic use of ganciclovir after liver transplantation in adults. J Med Virol [Internet]. 1º de maio de 1993 [citado 9 de junho de 2024];40(1):5–9. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.1890400103

91. Macdonald PS, Keogh AM, Marshman D, Richens D, Harvison A, Kaan - AM, et al. A double-blind placebo-controlled trial of low-dose ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. J Heart Lung Transplant [Internet]. 1º de janeiro de 1995 [citado 9 de junho de 2024];14(1 Pt 1):32–8. Disponível em: https://europepmc.org/article/med/7727473

92. C Pouteil-Noble. Cytomegalovirus prophylaxis by ganciclovir followed by high-dose acyclovir in renal transplantation: a randomized, controlled trial - PubMed [Internet]. 1996 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8908072/

93. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJC, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Lancet. 13 de dezembro de 1997;350(9093):1729–33.

94. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 18 de outubro de 2011 [citado 23 de junho de 2024];343(7829). Disponível em: https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928

95. 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.

96. Palmer SM, Limaye AP, Banks M, Gallup D, Chapman J, Lawrence EC, et al. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 15 de junho de 2010;152(12):761–9.

97. Togashi J, Sugawara Y, Hashimoto M, Tamura S, Kaneko J, Aoki T, et al. Oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir as preemptive treatment for cytomegalovirus infection after living donor liver transplantation: a randomized trial. Biosci Trends. 2011;5(5):217–22.

98. Chawla JS, Ghobadi A, Mosley J, Verkruyse L, Trinkaus K, Abboud CN, et al. Oral valganciclovir versus ganciclovir as delayed pre-emptive therapy for patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: a pilot trial (04-0274) and review of the literature. Transplant Infectious Disease. 28 de junho de 2012;14(3):259–67.

99. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2ed ed. 2014 [citado 20 de março de 2023]. 132 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf

100. Kunst N, Siu A, Drummond M, Grimm SE, Grutters J, Husereau D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards - Value of Information (CHEERS-VOI): Explanation and Elaboration. Value Health [Internet]. 1º de outubro de 2023 [citado 9 de junho de 2024];26(10):1461–73. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37414276/

101. Diaz L, Rosales J, Rosso F, Rosales M, Estacio M, Manzi E, et al. Cytomegalovirus disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation, experience over 8 years. Hematol Transfus Cell Ther. janeiro de 2020;42(1):18–24.

102. Conti DJ. Preemptive Ganciclovir Therapy in Cytomegalovirus-Seropositive Renal Transplants Recipients. Archives of Surgery. 1º de novembro de 1995;130(11):1217.

103. Ministério da Saúde FOC. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Ministério da Saúde. 2018;118.

104. Eurofarma. Ganciclovir sódico - Bula para profissional de saúde.

105. Brasil. Banco de Preços em Saúde. [Internet]. BPS - Banco de Preços em Saúde. Ministério da Saúde. 2024 [citado 30 de novembro de 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos

106. OMS. Child growth standards [Internet]. [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards

107. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, et al. Valganciclovir for the Prevention of Complications of Late Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Ann Intern Med. 6 de janeiro de 2015;162(1):1–10.

108. 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(4).

109. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 28 de fevereiro de 2013;

110. Brasil. Relatório de Transplantes Realizados (Brasil) - Evolução 2001 - 2022 [Internet]. 2023 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/estatisticas/transplantes-serie-historica/transplantes-realizados/relatorio-de-transplantes-realizados-brasil-evolucao-2001-2022/view

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Valganciclovir e ganciclovir para profilaxia e tratamento de infecções por CMV em pacientes pós-transplantes

Julho de 2024

APRESENTAÇÃO

Este documento se refere a avaliação dos medicamentos valganciclovir 450 mg comprimido e ganciclovir 5 mg/mL intravenoso para tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (CGSNT/DAET/SAES/MS). Esta síntese de evidências clínicas foi elaborada pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar eficácia e segurança do valganciclovir e do ganciclovir para a indicação solicitada na perspectiva do SUS.

CONFLITO DE INTERESSES

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

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Os medicamentos ganciclovir e valganciclovir são eficazes, efetivos e seguros quando comparados ao placebo, para profilaxia, terapia preemptiva e/ou tratamento de infecção por citomegalovírus (CMV), em indivíduos submetidos ao transplante de órgãos sólidos (TOS) ou ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)?

População-alvo: Indivíduos submetidos a transplante (TOS ou TCTH)

Tecnologia: Ganciclovir e valganciclovir

Comparador: Placebo

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foi conduzida uma busca sistemática em maio de 2024 para avaliar a eficácia e a segurança dos medicamentos ganciclovir e valganciclovir em comparação ao placebo para a profilaxia e/ou tratamento da infecção por CMV em indivíduos submetidos ao TOS ou ao TCTH. As plataformas de busca utilizadas foram Medline (PubMed), EMBASE e Cochrane Library. Foram realizadas buscas complementares para identificar estudos primários que avaliam ganciclovir ou valganciclovir em comparação ao placebo e para fornecer evidências adicionais comparando ganciclovir e valganciclovir. Foram considerados desfechos como taxa de mortalidade, incidência de infecção e doença por CMV, *clearance* de viremia, perda de enxerto e eventos adversos graves. Como critério de inclusão, foram considerados somente revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR), coortes e caso-controles. Ao final, foram selecionadas revisões sistemáticas com metanálise, que abrangeram apenas estudos com delineamento de ECR. O ganciclovir foi avaliado em diferentes contextos terapêuticos, no entanto, a busca voltou somente abordagens de profilaxia e terapia preemptiva, em cinco e em duas revisões sistemáticas, respectivamente. As buscas realizadas não identificaram revisões sistemáticas e estudos primários que comparam o uso do valganciclovir com placebo. As revisões sistemáticas analisaram a eficácia e a segurança de diferentes estratégias de tratamento e profilaxia para infecção por CMV em pacientes submetidos ao TCTH e ao TOS.

Síntese das evidências: Em relação à mortalidade, os estudos apresentaram resultados variados, com alguns sugerindo uma tendência desfavorável ao uso de ganciclovir intravenoso em receptores de TCTH, enquanto outros mostraram uma redução significativa do risco de morte em receptores de TCTH que utilizaram ganciclovir intravenoso. Quanto à infecção e doença por CMV, o uso de ganciclovir intravenoso demonstrou consistentemente uma redução na incidência desses eventos em receptores de TCTH e TOS, conforme evidenciado por diferentes ECR. Além disso, a terapia com ganciclovir intravenoso ou oral também foi associada a uma redução significativa na perda do enxerto em receptores de TOS. No entanto, o uso do ganciclovir intravenoso ou oral também mostrou um aumento do risco de eventos adversos graves, como leucopenia e disfunção renal, embora os resultados tenham sido inconsistentes entre os estudos. Em relação às evidências adicionais que comparam ganciclovir e valganciclovir, quatro ECR adicionais foram analisados, mas não foram observadas diferenças clínicas entre os medicamentos para uso nas indicações de profilaxia em TOS, preemptivos em TOS e TCTH e tratamento da doença por CMV em TOS.

Qualidade da evidência (GRADE):

Profilaxia em TCTH				
Redução da mortalidade	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	**(X) Muito baixa**
Infecção por CMV	( ) Alta	( ) Moderada	**(X) Baixa**	( ) Muito baixa
Doença por CMV	( ) Alta	**(X) Moderada**	( ) Baixa	( ) Muito baixa
Profilaxia em TOS				
Redução da mortalidade	( ) Alta	( ) Moderada	**(X) Baixa**	( ) Muito baixa
Infecção por CMV	( ) Alta	**(X) Moderada**	( ) Baixa	( ) Muito baixa
Doença por CMV	( ) Alta	**(X) Moderada**	( ) Baixa	( ) Muito baixa
Perda de enxerto	( ) Alta	( ) Moderada	**(X) Baixa**	( ) Muito baixa

Eventos adversos graves	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	**(X) Muito baixa**
Terapia preemptiva em TOS				
Redução da mortalidade	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	**(X) Muito baixa**
Doença por CMV	( ) Alta	**(X) Moderada**	( ) Baixa	( ) Muito baixa
Perda de enxerto	( ) Alta	( ) Moderada	**(X) Baixa**	( ) Muito baixa
Eventos adversos graves	( ) Alta	( ) Moderada	**(X) Baixa**	( ) Muito baixa

CONTEXTO

Objetivo do parecer

O objetivo deste parecer técnico científico (PTC) foi analisar as evidências clínicas disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança dos medicamentos ganciclovir e valganciclovir, para a profilaxia e o tratamento de infecções por citomegalovírus (CMV) em pacientes pós-transplantes, transplante de órgãos sólidos (TOS) ou ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), visando avaliar sua incorporação na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).

A solicitação desta avaliação partiu da Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (CGSNT/DAET/SAES/MS), que demonstrou interesse na disponibilização da tecnologia.

Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de elaboração de estudos de avaliação da tecnologia por meio da Nota Técnica Nº 133/2023-CGSNT/DAET/SAES/MS que menciona os possíveis benefícios da incorporação do ganciclovir e do valganciclovir.

INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Este PTC visa avaliar duas tecnologias distintas e abaixo serão apresentadas as perguntas de pesquisa relacionadas a cada uma destas tecnologias.

Perguntas de pesquisa

(1) *O medicamento ganciclovir é eficaz, efetivo e seguro, quando comparado ao placebo, para a profilaxia, terapia preemptiva e/ou tratamento de infecção por CMV, em indivíduos submetidos ao TOS ou ao TCTH?*

(2) *O medicamento valganciclovir é eficaz, efetivo e seguro, quando comparado ao placebo para a profilaxia, terapia preemptiva e/ou tratamento de infecção por CMV, em indivíduos submetidos ao TOS ou ao TCTH?*

As perguntas foram estruturadas segundo o acrônimo PICOS, conforme apresentado no Quadro 18. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e “study type” [tipo de estudo]).

Quadro 18. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e “study type” [tipo de estudo]).

População	Indivíduos submetidos a transplante (TOS ou TCTH) requerendo profilaxia, terapia preemptiva ou tratamento por CMV
Intervenções (tecnologias)	Ganciclovir ou valganciclovir
Comparador	Placebo
Desfechos (*Outcomes*)	Primários: Redução da mortalidade, infecção por CMV, doença por CMV e eventos adversos graves. Secundário: C*learance* de viremia e perda do enxerto
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, que incluam ensaios clínicos e/ou estudos observacionais de coorte com braço comparador

Fonte: Elaboração própria.

População

A população incluída na avaliação foi de indivíduos que realizaram TOS ou TCTH. Não foram aplicadas restrições relacionadas à presença de infecção e/ou doença por CMV.

Intervenção

Foram avaliados os medicamentos ganciclovir intravenoso e valganciclovir oral, sem restrições quanto à forma farmacêutica.

Comparador

Devido à ausência de medicamentos para a mesma indicação na Rename, foram considerados comparadores adequados o placebo ou a ausência de tratamento para ambos os medicamentos.

Desfechos

Primários (maior relevância):

- Redução da mortalidade: definido como a redução de ocorrência de óbitos entre os grupos;
- Incidência de doença por CMV: definido como a ocorrência de doença por CMV entre os indivíduos submetidos à profilaxia;
- Eventos adversos (EA) graves: avaliado pela ocorrência de EA graves relatados nos estudos.

Secundários (menor relevância):

- *Clearance* de viremia: avaliado pela eliminação do material genético de CMV no plasma ou sangue total;
- Perda do enxerto: definido como a rejeição do órgão transplantado.

Tipos de estudo

Foram incluídas revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, que incluíram estudos primários com delineamento de ensaios clínicos ou estudos observacionais de coorte com braço comparador. Este delineamento de estudo foi adotado em razão do grande volume de publicações sobre os medicamentos ganciclovir e valganciclovir, visto que eles são estudados há aproximadamente 35 anos.

Para fins de compreensão das evidências, este PTC adotou os seguintes termos e definições para as condições de saúde e estratégias terapêuticas[77]:

- **Infecção por CMV:** Detecção da carga viral de CMV, tipicamente realizada por PCR de DNA, antigenemia pp65, ou amplificação de sequência de ácido nucleico de mRNA, a partir de plasma ou sangue total.
- **Doença por CMV:** Presença de sinais e sintomas associados à detecção da carga viral de CMV.
- **Profilaxia:** Administração rotineira de um agente antiviral a todos os pacientes que estão em risco.
- **Terapia preemptiva:** Terapia iniciada quando é detectado o aumento da carga viral circulante, mas antes do desenvolvimento de sintomas associados ao CMV. Não há consenso sobre o limiar de carga viral para iniciar a prevenção.
- **Tratamento:** Terapia iniciada para tratar a doença por CMV.

BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca sistemática em três de maio de 2024. Foram utilizadas as plataformas de busca Medline (PubMed), EMBASE e Cochrane Library. Com objetivo de alcançar revisões sistemáticas para a construção da síntese de evidências, foram utilizados filtros sugeridos pelo Grupo InterTASC[78,79]. As estratégias de busca efetuadas em cada plataforma e o número de publicações encontradas encontra-se detalhada no Quadro 19. Estratégia de busca nas plataformas consultadas, abaixo.

Além da busca de evidências estruturada pela pergunta PICO, foi necessário realizar buscas complementares. Essas buscas complementares têm como objetivo identificar e incluir outros estudos primários que avaliam o uso de ganciclovir ou valganciclovir em comparação ao placebo, além de fornecer evidências adicionais que comparam o uso de ganciclovir com o uso de valganciclovir.

Quadro 19. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
Embase	('cytomegalovirus infection'/syn OR 'cytomegalovirus infection'/exp OR 'cytomegalovirus infection') AND ('transplantation'/syn OR 'transplantation'/exp OR 'transplantation') AND ('valganciclovir'/syn OR 'valganciclovir'/exp OR 'valganciclovir' OR 'ganciclovir'/syn OR 'ganciclovir'/exp OR 'ganciclovir') AND ('systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR (('comprehensive':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR	155

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR (('electronic database':ti,ab,kw OR 'electronic databases':ti,ab,kw OR (databases NEAR/3 searched)) AND (eligibility:ti,ab,kw OR excluded:ti,ab,kw OR exclusion:ti,ab,kw OR included:ti,ab,kw OR inclusion:ti,ab,kw)) OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR 'prisma':ab OR ('preferred':ti,ab,kw AND reporting:ti,ab,kw) OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt)	
MEDLINE (Pubmed)	(("Systematic Review"[Publication Type:NoExp] OR "Systematic Reviews as Topic"[mesh:noexp] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[jour] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[jour] OR "scoping"[TI] OR "systematic"[TI] OR ((("comprehensive analysis" [TIAB:~1] OR "comprehensive review" [TIAB:~1] OR "comprehensively reviewed" [TIAB:~1] OR "literature search" [TIAB:~1] OR "literature searches" [TIAB:~1] OR "scoping search" [TIAB:~1] OR "scoping searches" [TIAB:~1]) NOT "narrative review"[TI]) OR "pooled study" [TIAB:~1] OR "systematic search" [TIAB:~1] OR "systematic searches" [TIAB:~1] OR "systematically searched" [TIAB:~1) AND (databases[TIAB] OR "cinahl" [TIAB] OR "cochrane" [TIAB] OR "embase" [TIAB] OR "psycinfo" [TIAB] OR "pubmed" [TIAB] OR "medline" [TIAB] OR "scopus" [TIAB] OR "web science" [TIAB:~1] OR "bibliographic review" [TIAB:~1] OR "bibliographic reviews" [TIAB:~1] OR "literature review" [TIAB:~1] OR "literature reviews" [TIAB:~1]) OR (("electronic database" [TIAB:~1] OR "electronic databases" [TIAB:~1] OR "databases searched" [TIAB:~3]) AND (eligibility [TIAB] OR excluded [TIAB] OR exclusion [TIAB] OR included [TIAB] OR inclusion [TIAB])) OR ("comparative effectiveness" [TIAB:~1] AND "effectiveness review" [TIAB:~2]) OR ("critical interpretive" [TIAB:~1] AND ("interpretive review" [TIAB:~0] OR "interpretive synthesis" [TIAB:~0])) OR ("diagnostic test" [TIAB:~0] AND ("accuracy review" [TIAB] OR "accuracy reviews" [TIAB] OR "accuracy studies" [TIAB] OR "accuracy study" [TIAB]) AND (meta-analysis [TIAB] OR scoping [TIAB] OR systematic [TIAB])) OR ("evidence assessment" [TIAB] AND GRADE [TIAB]) OR ("evidence gap" [TIAB:~2] AND "gap map" [TIAB:~0]) OR "evidence mapping" [TIAB] OR "evidence review" [TIAB] OR "exploratory review" [TIAB] OR "framework synthesis" [TIAB] OR "mapping review" [TIAB:~1] OR "meta epidemiological" [TIAB] OR "meta ethnographic" [TIAB:~0] OR metaethnographic [TIAB] OR "meta ethnography" [TIAB:~0] OR metaethnography [TIAB] OR "meta interpretation" [TIAB:~1] OR "meta narrative" [TIAB:~1] OR "meta review" [TIAB:~1] OR "meta study" [TIAB:~1] OR "meta synthesis" [TIAB:~0] OR metasynthesis [TIAB] OR "meta summary" [TIAB:~1] OR "meta theory" [TIAB:~1] OR "methodological review" [TIAB:~1] OR "methodology review" [TIAB:~1] OR ("mixed methods" [TIAB:~0] AND "methods review" [TIAB:~1]) OR ("mixed methods" [TIAB:~0] AND "methods synthesis" [TIAB:~1]) OR "narrative synthesis" [TIAB:~1] OR "overview reviews" [TIAB:~4] OR ("PRISMA" [TIAB] AND (guideline [TIAB] OR guidelines [TIAB] OR preferred [TIAB] OR reporting [TIAB] OR requirements [TIAB])) OR "PRISMA-P" [TIAB:~0] OR "prognostic review" [TIAB:~1] OR "psychometric review" [TIAB:~1] OR ("qualitative evidence" [TIAB:~0] AND "evidence synthesis" [TIAB:~0]) OR ("qualitative research" [TIAB:~0] AND "research synthesis" [TIAB:~0]) OR ("rapid evidence" [TIAB:~0] AND "evidence assessment" [TIAB:~0]) OR "rapid realist" [TIAB:~0] OR "rapid review" [TIAB:~1] OR "rapid reviews" [TIAB:~1] OR "realist review" [TIAB:~1] OR ("review economic" [TIAB:~1] AND ("economic evaluation" [TIAB:~1] OR "economic evaluations" [TIAB:~1])) OR "review reviews" [TIAB:~1] OR "realist syntheses" [TIAB:~1] OR "realist synthesis" [TIAB:~1] OR "scoping review" [TIAB:~2] OR "scoping reviews" [TIAB:~2] OR "scoping studies" [TIAB:~2] OR "scoping study" [TIAB:~2] OR "systematic evidence map" [TIAB] OR "systematic mapping" [TIAB:~2] OR "systematic literature" [TIAB:~1] OR "systematic Medline" [TIAB:~2] OR "systematic PubMed" [TIAB:~2] OR "systematic review" [TIAB:~2] OR "systematic reviews" [TIAB:~2] OR "systematical review" [TIAB:~1] OR "systematical reviews" [TIAB:~2] OR "systematically identified" [TIAB:~1] OR "systematically review" [TIAB:~1] OR "systematically reviewed" [TIAB:~1] OR	43

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	"systematized review" [TIAB:~1] OR "umbrella review" [TIAB:~2] OR "umbrella reviews" [TIAB:~2])) AND (("transplants"[MeSH Terms] OR "transplantation"[MeSH Terms] OR transplant[Text Word])) AND (Cytomegalovirus) AND (((((((((Ganciclovir) OR ("Ganciclovir"[Mesh])) OR (Gancyclovir[Title/Abstract])) OR (Ganciclovir Sodium[Title/Abstract])) OR (BW-759[Title/Abstract])) OR (RS-21592[Title/Abstract])) OR (BIOLF-62[Title/Abstract])) OR (Cytovene[Title/Abstract])) OR ((((((Valganciclovir) OR ("Valganciclovir"[Mesh])) OR (Ganciclovir L-valyl Ester[Title/Abstract])) OR (Ganciclovir L valyl Ester[Title/Abstract])) OR (Valganciclovir Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Valcyte[Title/Abstract]))) #1 MeSH descriptor: [Ganciclovir] explode all trees 500 #2 Ganciclovir 844 #3 Gancyclovir 15 #4 BW-759 1 #5 Ganciclovir Sodium 22 #6 RS-215921 #7 BIOLF-62 1 #8 Cytovene 5 #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8890 #10 MeSH descriptor: [Valganciclovir] explode all trees 169 #11 Valganciclovir 444 #12 Ganciclovir L valyl Ester 1 #13 Valganciclovir Hydrochloride 15 #14 Valcyte 41 #15 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 444 #16 Cytomegalovirus 2755 #17 Transplant 23833 #18 #9 OR #15 1053 #19 #16 AND #17 AND #18 435	
The Cochrane Library[1]		6
Total		204

[1] Revisões sistemáticas
Fonte: Elaboração própria.

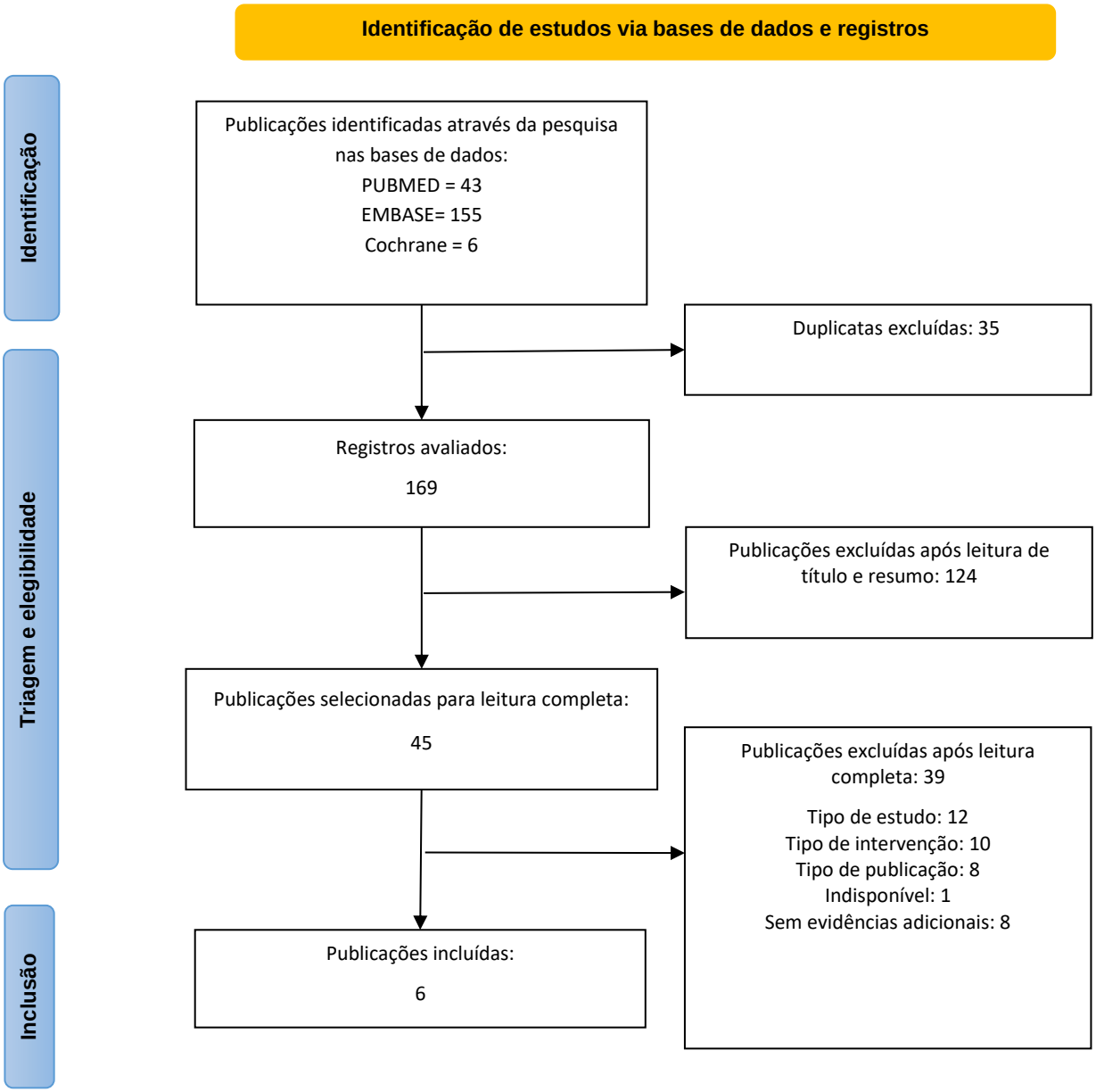
Seleção de estudos

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada em duas fases, conduzidas por dois avaliadores. Na primeira fase, os títulos e resumos foram avaliados por meio de uma triagem. A segunda fase compreendeu na leitura completa dos estudos (elegibilidade). As divergências entre os avaliadores foram resolvidas com um terceiro avaliador. O *software Rayyan* foi utilizado para realizar a exclusão das referências duplicadas e a triagem dos estudos em avaliação[80].

Foram incluídas revisões sistemáticas que contemplaram o PICO estabelecido, publicadas em inglês ou português. Não foram estabelecidas restrições em relação à data de publicação, à fase do ensaio clínico, ao número mínimo de participantes e ao tempo de acompanhamento e de esquema terapêutico para profilaxia ou tratamento. As publicações de resumo de congresso, editoriais e cartas foram excluídas.

As revisões sistemáticas que foram incluídas após a leitura completa foram submetidas a uma avaliação comparativa em relação aos estudos primários. As revisões sistemáticas mais recentes, que englobam um maior número de estudos, foram priorizadas. Por outro lado, os estudos mais antigos que não contribuíam com evidências adicionais foram excluídos para evitar a redundância de resultados.

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



Fonte: Adaptado de Page et al., (2020)[81].

Figura 4. Fluxograma da seleção dos estudos.

Após a leitura completa, foram excluídos os 39 estudos descritos no APÊNDICE 1. Um estudo não foi encontrado nas plataformas eletrônicas. Neste caso, os autores foram contactados, porém sem sucesso. Acredita-se que a ausência deste estudo não influencie na síntese de evidência deste PTC.

Caracterização dos estudos selecionados

Na etapa de revisão da literatura, foram identificadas seis revisões sistemáticas que cumpriram os critérios estabelecidos pelo PICOS. No caso de revisões sistemáticas que abordam os mesmos estudos primários, foram mantidas aquelas que fornecem evidências adicionais e reportam desfechos distintos. Desse modo, não houve sobreposição de resultados dos desfechos primários na etapa de síntese de evidências.

Não foram encontradas revisões sistemáticas que avaliassem eficácia, efetividade e segurança do valganciclovir na profilaxia e no tratamento de infecção por CMV. Como medida de cercar possíveis falhas acerca de estudos não incluídos, foi realizada uma segunda busca na plataforma de ensaios clínicos, Clinical Trials™, com objetivo de identificar estudos primários que comparassem o uso do medicamento *versus* placebo na profilaxia ou no tratamento de infecção por CMV. Entretanto, não foram encontrados estudos em andamento ou encerrados com essas características.

Os seis estudos selecionados avaliaram a eficácia e a segurança do ganciclovir em comparação com o placebo. A população com TCTH foi avaliada por duas revisões sistemáticas enquanto a população com TOS foi avaliada em quatro revisões sistemáticas. O uso do medicamento ganciclovir foi avaliado em diferentes contextos terapêuticos, com a profilaxia sendo analisada em cinco revisões sistemáticas e a terapia preemptiva em duas. A população pediátrica foi considerada em duas revisões sistemáticas, ambas relacionadas ao TCTH. No Quadro 20. Caracterização dos estudos incluídos., são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida neste PTC.

Quadro 20. Caracterização dos estudos incluídos.

Autor, ano	Delineamento do estudo e estudos primários pertinentes[a]	População	Número de participantes	Indicação de tratamento	Tecnologia avaliada *versus* comparador
Owers et al., 2013[61]	Revisão sistemática 6 ECR: Brennan, 1997[63] (IV) Yang, 1998[82] (IV) Koetz, 2001[83] (IV) Rayes, 2001[84] (VO) Paya, 2002[85] (VO) Sagedal, 2003[86] (VO)	População adulta, após TOS (rim, coração e fígado), incluindo diferentes status sorológicos de D/R	291	Terapia preemptiva	Ganciclovir *versus* placebo
Chen et al., 2018[49]	Revisão sistemática 3 ECR: Goodrich, 1993[53] (IV) Winston, 1993[50] (IV) Boeckh, 1996 (IV)	População adulta e pediátrica, após TCTH alogênico	NI	Profilaxia	Ganciclovir *versus* placebo
Gagelmann et al., 2018[51]	Revisão sistemática 3 ECR: Goodrich, 1991[52] (IV) Goodrich, 1993[53] (IV) Winston, 1993[50] (IV)	População adulta e pediátrica, após TCTH alogênico	266	Profilaxia	Ganciclovir *versus* placebo
Raval et al., 2021[55]	Revisão sistemática 4 ECR: Conti, 1994[b57] (IV) Leray, 1995[87] (IV) Hibberd, 1995[62] (IV) Ahsan, 1997[58] (VO)	População adulta, após transplante de rim incluindo diferentes status sorológicos de D/R	Profilaxia: 140 Terapia preemptiva: 113	Profilaxia e Terapia preemptiva	Ganciclovir *versus* placebo
Ruenroengbun et al., 2022[59]	Revisão sistemática 1 ECR: Conti, 1995[60] (IV)	População adulta, após transplante de rim incluindo somente status sorológico de alto risco para CMV (D+/R-)	40	Profilaxia	Ganciclovir *versus* placebo
Vernooij et al., 2024[56]	Revisão sistemática 10 ECR:	População adulta, após transplante de órgãos sólidos (rim, coração e	795	Profilaxia	Ganciclovir *versus* placebo

	Merigan, 1992[88] (IV) Rondeau, 1993[89] (IV) Cohen. 1993 [90] (IV) Conti, 1995[60] (IV) Leray, 1995[87] (IV) Macdonald, 1995[91] (IV) Pouteil-Noble, 1996[92] (IV) Ahsan, 1997[58] (VO) Brennan, 1997[63] (VO) Gane, 1997[93] (VO)	fígado) incluindo diferentes status sorológicos de D/R			

a. Apenas estudos que avaliaram ganciclovir.
b. Reportou dados que não foram apresentados na revisão sistemática mais recente de Vernooij et al. (2024).
Legenda: ECR=Ensaio Clínico Randomizado; IV= intravenoso; NI= Não informado; VO= via oral; TOS= transplante de órgãos sólidos; D/R= doador e receptor; TCTH= transplante de células tronco hematopoiéticas
Fonte: Elaboração própria.

Owers et al. (2013) [61] conduziram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar eficácia e segurança da terapia preemptiva na prevenção da doença por CMV. Os estudos acompanharam indivíduos adultos, submetidos ao TOS (rim, coração e fígado) e incluiu diferentes riscos sorológicos de doador/receptor. Ao todo, foram incluídos 15 estudos primários que avaliaram diferentes medicamentos na terapia preemptiva. No entanto, foram considerados os resultados reportados em seis ECRs que comparavam o uso de ganciclovir com o placebo em 291 participantes, destes, três estudos avaliaram a forma oral e três a forma intravenosa. Nesta revisão, foram reportados os desfechos de incidência de doença por CMV, redução da mortalidade, perda do enxerto e EA graves.

Chen et al. (2018) [49] elaboraram uma revisão sistemática sem metanálise para avaliar eficácia e segurança da profilaxia na prevenção da infecção por CMV. Os estudos acompanharam indivíduos adultos e pediátricos, submetidos ao TCTH alogênico. Ao todo, foram incluídos 19 estudos primários que avaliaram diferentes medicamentos na profilaxia. No entanto, foram considerados os resultados reportados em três ECR que comparavam o uso de ganciclovir intravenoso com o placebo. A população incluída nestes estudos não foi relatada. Nesta revisão, foram reportados os desfechos de redução da mortalidade, incidência de infecção por CMV e incidência de doença por CMV.

Gagelmann et al. (2018) [51] realizaram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar eficácia e segurança da profilaxia na prevenção da infecção por CMV. Os estudos acompanharam indivíduos adultos e pediátricos, submetidos ao TCTH alogênico. Ao todo, foram incluídos 15 estudos primários que avaliaram diferentes medicamentos na profilaxia. No entanto, foram considerados os resultados reportados em três ECR que comparavam o uso de ganciclovir intravenoso com o placebo em 266 participantes. Nesta revisão, foram reportados os desfechos de redução da mortalidade e incidência de doença por CMV.

Raval et al. (2021) [55] elaboraram uma revisão sistemática sem metanálise para avaliar eficácia e segurança da profilaxia e da terapia preemptiva na prevenção da infecção por CMV. Os estudos acompanharam indivíduos adultos, submetidos a transplante de rim e incluiu diferentes riscos sorológicos de doador/receptor. Ao todo, foram incluídos 30 estudos primários que avaliaram diferentes medicamentos na profilaxia e na terapia preemptiva. No entanto, foram considerados os resultados reportados em quatro ECR que comparavam o uso de ganciclovir com o placebo, destes, um

estudo avaliou a forma oral e três a forma intravenosa. Foram considerados os resultados de 140 participantes em profilaxia e 113 participantes em terapia preemptiva. Nesta revisão, foram reportados os desfechos de redução da mortalidade, incidência de doença por CMV e perda do enxerto.

Ruenroengbun et al. (2022) [59] elaboraram uma revisão sistemática com metanálise em rede para avaliar eficácia e segurança da profilaxia na prevenção da infecção por CMV. Os estudos acompanharam indivíduos adultos, submetidos a transplante de rim com alto risco para CMV. Ao todo, foram incluídos 13 estudos primários que avaliaram diferentes medicamentos na profilaxia. No entanto, foram considerados os resultados reportados em um ECR que compara o uso de ganciclovir intravenoso com o placebo em 40 participantes. Nesta revisão, foi reportado o desfecho de EA graves.

Vernooij et al. (2024) elaboraram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar eficácia e segurança da profilaxia na prevenção da doença por CMV. Os estudos acompanharam indivíduos adultos, submetidos ao TOS (rim, coração e fígado) e incluiu diferentes riscos sorológicos de doador/receptor. Ao todo, foram incluídos 41 estudos primários que avaliaram diferentes medicamentos na profilaxia. No entanto, foram considerados os resultados reportados em dez ECRs que comparavam o uso de ganciclovir com o placebo em 795 participantes, destes, três estudos avaliaram a forma oral e sete a forma intravenosa. Nesta revisão, foram reportados os desfechos de redução da mortalidade, incidência de infecção por CMV, incidência de doença por CMV, perda do enxerto e EA graves.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

As revisões sistemáticas realizaram a avaliação da qualidade metodológica dos estudos individuais incluídos por meio da ferramenta Risk of Bias 1.0[94] e Risk of Bias 2.0[95]. Apenas uma revisão sistemática de Gagelmann et al., 2018 reportou o risco de viés por desfecho; as demais revisões avaliaram o viés geral do estudo. Em conformidade com os estudos reportados neste PTC, o risco de viés foi classificado em moderado a alto pelos autores das revisões sistemáticas (Quadro 21. Resultado do RoB 1.0 e do RoB 2.0 para os estudos individuais de cada revisão sistemática.). Nenhum estudo individual abordado neste PTC alcançou baixo risco de viés, o que pode ser justificado pelo ano de publicação dos mesmos e pela ausência de difusão do uso da ferramenta no meio científico, impactando na padronização da sua utilização e na análise final dos resultados. Os resultados da avaliação do risco de viés para cada domínio das ferramentas podem ser encontrados por meio da consulta bibliográfica nas revisões sistemáticas incluídas neste PTC.

A ferramenta AMSTAR-2 foi utilizada como um componente para avaliar a qualidade da evidência proveniente de revisões sistemáticas (Quadro 22. Resultado do AMSTAR-2 para os estudos incluídos.). Das seis revisões sistemáticas avaliadas, uma (Vernooij e colaboradores,2024) foi considerada com boa qualidade metodológica, isto é, seguindo todos os critérios para a elaboração. Três revisões sistemáticas foram avaliadas em baixa qualidade metodológica (Owers et al., 2013 [61]; Gagelmann et al., 2018; Ruenroengbun et al., 2022 [59]) e dois com qualidade criticamente baixas (Chen et al., 2018 [49]; Raval et al., 2021 [55]). As principais limitações metodológicas identificadas entre as revisões sistemáticas avaliadas com qualidade

baixa e criticamente baixa foram a estratégia de busca pouco abrangente e com poucas bases de dados da literatura consultadas e a ausência da lista com justificativa de exclusão dos estudos que foram excluídos durante a fase de elegibilidade da revisão. Além disso, não foi apresentado o potencial impacto do risco de viés dos estudos individuais nos resultados da metanálise. Também houve uma carência de investigação sobre o viés de publicação e faltaram esclarecimentos na declaração de conflitos de interesses, sem detalhamento de como esses impactos foram minimizados na escrita do estudo.

Risco de viés dos estudos individuais realizados pelos autores das revisões sistemáticas

Quadro 21. Resultado do RoB 1.0 e do RoB 2.0 para os estudos individuais de cada revisão sistemática.

Revisão sistemática	Estudo	Risco de viés por estudo
Chen et al. (2018) [49]	Goodrich, 1993 [53]	RoB 1.0 – Risco de viés pouco claro
	Winston, 1993 [50]	RoB 1.0 – Risco de viés pouco claro
	Boeckh, 1996	RoB 1.0 – Risco de viés pouco claro
Gagelmann et al. (2018) [51]	Goodrich, 1991 [52]	RoB 1.0 – Risco de viés pouco claro para redução da mortalidade.
		RoB 1.0 – Risco de viés alto para doença por CMV
Raval et al. (2021)[a] [55]	Conti, 1994b [57]	Aproximadamente 92% dos estudos foram classificados como de alto risco de viés por não cegamento ou cegamento único, enquanto a maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés por atrito (65%), relatórios seletivos (84%) e outros riscos de viés (88%).
	Hibberd, 1995 [62]	
	Ahsan, 1997 [58]	
Ruenroengbun et al. (2022) [59]	Conti, 1995 [60]	RoB 2.0 – Risco de viés com algumas considerações
Vernooij et al. (2024) [56]	Merigan, 1992 [88]	RoB 1.0 – Risco de viés alto
	Rondeau, 1993 [89]	RoB 1.0 – Risco de viés alto
	Cohen. 1993 [90]	RoB 1.0 – Risco de viés alto
	Conti, 1995 [60]	RoB 1.0 – Risco de viés alto
	Leray, 1995 [87]	RoB 1.0 – Risco de viés alto
	Macdonald, 1995 [91]	RoB 1.0 – Risco de viés alto
	Pouteil-Noble, 1996 [92]	RoB 1.0 – Risco de viés pouco claro
	Ahsan, 1997 [58]	RoB 1.0 – Risco de viés alto
	Brennan, 1997 [63]	RoB 1.0 – Risco de viés alto
	Gane, 1997 [93]	RoB 1.0 – Risco de viés alto
	Hibberd, 1995 [62]	RoB 1.0 – Risco de viés alto
Owers et al. (2013) [61]	Brennan, 1997 [63]	RoB 1.0 – Risco de viés alto

	Yang, 1998 [82]	RoB 1.0 – Risco de viés alto
	Koetz, 2001 [83]	RoB 1.0 – Risco de viés alto
	Rayes, 2001 [84]	RoB 1.0 – Risco de viés alto
	Paya, 2002 [85]	RoB 1.0 – Risco de viés alto
	Sagedal, 2003 [86]	RoB 1.0 – Risco de viés alto

[a] = apresenta os resultados agrupados, conforme a avaliação geral de risco de viés em cada domínio entre os estudos incluídos na revisão sistemática.
Fonte: Elaboração própria.

Análise de risco de viés das revisões sistemáticas

Quadro 22. Resultado do AMSTAR-2 para os estudos incluídos.

	Owers et al. (2013)[61]	Chen et al. (2018)[49]	Gagelmann et al. (2018)[51]	Raval et al. (2021)[55]	Ruenroengbun et al. (2022)[59]	Vernooij et al. (2024)[56]
1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?						
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e justificou qualquer alteração significante do protocolo?						
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?						
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?						
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?						
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?						
7. Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?						
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?						
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?						
11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR
12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?						
13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?						
14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?						
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?						

16. Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?						
Resultado	**Baixa**	**Criticamente baixa**	**Baixa**	**Criticamente baixa**	**Baixa**	**Alta**

Legenda: ECR= ensaio clínico randomizado.
Fonte: Elaboração própria.

SÍNTESE DOS RESULTADOS

Clearance de viremia

Nenhum estudo incluído abordou sobre o desfecho de *clearance* de viremia.

Profilaxia e TCTH

Redução da mortalidade

Chen et al. (2018) [49] abordaram o desfecho de redução da mortalidade em dois ECR da revisão sistemática**.** Os estudos (Goodrich et al., 1993; Winston et al., 1993), avaliaram o uso do ganciclovir intravenoso *versus* placebo em um tempo aproximado de 180 dias e 87,4 dias, respectivamente[50,53]. Por meio de uma metanálise, foram apresentadas as chances de óbito na população pós TCTH em uso da profilaxia com ganciclovir. Goodrich et al. (1993) e Winston et al. (1993) apresentaram OR= 1,25 (IC de 95% 0,42 a 3,74) e OR= 1,19 (IC de 95% 0,48 a 2,95), respectivamente, pontos limítrofes à linha de não efeito da metanálise, demonstrando que não há redução estatisticamente significativa[50,53].

Gagelmann et al. (2018) [51] apresentaram o desfecho de mortalidade de um estudo que avaliaram ganciclovir intravenoso *versus* placebo em um tempo aproximado de 180 dias. O risco de óbito na população de pós TCTH em uso de profilaxia com ganciclovir foi de RR= 0,34 (IC de 95% 0,12 a 0,98), demonstrando um efeito favorável para a intervenção utilizada[52].

Infecção por CMV

Chen et al. (2018) [49] apresentaram o desfecho de incidência de infecção ou reativação pelo CMV para os receptores de TCTH. Nesta revisão sistemática, três estudos relataram o desfecho de infecção por CMV em indivíduos em uso de ganciclovir intravenoso *versus* placebo, Goodrich et al., 1993[53]; Winston et al., 1993[50] e Boeckh et al., 1996[54], e as análises foram apresentadas por meio de uma metanálise. Os três ECR avaliados apresentaram menor chance do grupo

tratado com o ganciclovir intravenoso terem infecção ou reativação pelo CMV em relação ao grupo placebo OR= 0,04 (IC de 95% 0,00 a 0,31), OR= 0,20 (IC de 95% 0,08 a 0,53) e OR= 0,18 (IC de 95% 0,10 a 0,32), respectivamente.

Doença por CMV

Chen et al. (2018) [49] apresentaram o desfecho de incidência de doença por CMV para os receptores de TCTH. Três ECR apresentaram dados do ganciclovir intravenoso *versus* placebo. Os três estudos avaliados, Goodrich et al., 1993[53]; Winston et al., 1993[50] e Boeckh et al., 1996[54], apresentaram menor chance do grupo tratado com o ganciclovir intravenoso desenvolverem a doença por CMV em relação ao grupo placebo OR= 0,04 (IC de 95% 0,00 a 0,64), OR= 0,34 (IC de 95% 0,10 a 1,18) e OR= 0,17 (IC de 95% 0,05 a 0,60), respectivamente.

Gagelmann et al. (2018) apresentaram a incidência da doença por CMV para os receptores de TCTH. Dos três ECR incluídos na revisão sistemática, somente o estudo conduzido por Goodrich et al., 1991[52] relatou o desfecho doença por CMV. Neste estudo, comparado ao placebo, o grupo em uso de ganciclovir teve menor risco de desenvolver a doença RR= 0,38 (IC de 95% 0,17 a 0,86).

Profilaxia e TOS

Redução da mortalidade

Raval et al. (2021) [55] apresentaram a mortalidade para os estudos que comparavam a utilização de antivirais na profilaxia e na terapia preemptiva em relação a ausência de tratamento. Somente o estudo conduzido por Conti et al., 1994[57] reportou o uso de ganciclovir na profilaxia. Em relação ao desfecho de mortalidade, o estudo analisou indivíduos receptores de transplante renal de alto risco (D+/R-) e que receberam profilaxia com o ganciclovir intravenoso *versus* ausência de tratamento. Para este desfecho, foi evidenciado que não existe diferença na chance de óbito para os indivíduos que receberam ganciclovir OR= 0,12 (IC de 95% 0,01 a 2,46) durante o período de seguimento de 12 meses do estudo.

Vernooij et al. (2024) [56] apresentaram a mortalidade de indivíduos que receberam TOS (rim, coração e fígado). Na revisão sistemática foram incluídos estudos que comparavam a utilização de antivirais na profilaxia *versus* o uso de placebo ou ausência de tratamento. Em geral, o tempo médio de acompanhamento dos estudos foi 7,6 meses, sendo o menor tempo de acompanhamento em 3 meses e o máximo em 18 meses. Por meio de uma metanálise foi identificado que o uso do medicamento ganciclovir intravenoso e oral foi responsável por reduzir o número de mortes devido à menor incidência nos grupos tratados com ganciclovir RR= 0,69 (IC de 95% 0,29 a 1,65). Entretanto, o teste para efeito geral não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p= 0,41) e a população analisada foi relativamente homogênea (I^2= 21%) de acordo com o tempo de acompanhamento de cada ECR incluído (APÊNDICE 2).

Infecção por CMV

Vernooij et al. (2024) [56] apresentaram o desfecho de infecção por CMV para os receptores de TOS (rim, coração e fígado). Por meio de metanálise, estimaram o efeito agrupado independente da profilaxia antiviral recebida. Doze ECRs avaliaram o uso de ganciclovir intravenoso ou oral *versus* o placebo ou a ausência de tratamento. Dos doze estudos avaliados, dois, Conti et al., 1995[60] e Palmer et al., 2010[96], não apresentaram resultados sobre o desfecho. Dez ECRs apresentaram fator de proteção associado ao uso do ganciclovir devido aos valores de risco relativo (Quadro 23. Valores de risco relativo dos estudos individuais da revisão sistemática de Vernooij para infecção por CMV.).

Quadro 23. Valores de risco relativo dos estudos individuais da revisão sistemática de Vernooij para infecção por CMV.

Estudo	Tipo de TOS	RR (IC de 95%)	Via de administração
Ahsan et al. (1997)[58]	Rim	0,17 (0,02 a 1,33)	Oral
Brennan et al. (1997)[63]	Rim	0,69 (0,51 a 0,94)	Oral
Cohen et al. (1993)[90]	Fígado	0,65 (0,43 a 0,97)	Intravenoso
Conti et al. (1995)[60]	Rim	não há dados	Intravenoso
Gane et al. (1997)[93]	Fígado	0,48 (0,35 a 0,66)	Oral
Hibberd et al. (1995)[62]	Rim	0,50 (0,26 a 0,96)	Intravenoso
Leray et al. (1995)[87]	Rim	0,60 (0,35 a 1,03)	Intravenoso
Macdonald et al. (1995)[91]	Coração	0,42 (0,15 a 1,16)	Intravenoso
Merigan et al. (1992)[88]	Coração	0,34 (0,19 a 0,60)	Intravenoso
Palmer et al. (2010)[87]	Pulmão	não há dados	Intravenoso
Pouteil-Noble et al. (1996)[92]	Rim	0,78 (0,50 a 1,23)	Intravenoso
Rondeau et al. (1993)[89]	Rim	0,88 (0,59 a 1,31)	Intravenoso

Fonte: Elaboração própria.

Doença por CMV

Raval et al. (2021) [55] abordaram o desfecho de doença por CMV em indivíduos adultos, receptores de TOS (rim) de alto risco de somente um estudo, conduzido por Conti et al., 1994[57], que reportaram o uso de ganciclovir na profilaxia. A chance de ocorrência da doença por CMV em indivíduos que receberam a profilaxia com o ganciclovir intravenoso em relação a ausência de terapia não teve diferença em quem recebeu o tratamento com o ganciclovir OR= 0,42 (IC de 95% 0,11 a 1,51).

Vernooij et al. (2024) [56] apresentaram os dados de doença por CMV para os receptores de TOS (rim, coração e fígado) por meio de metanálise. Onze ECR avaliaram o efeito do ganciclovir intravenoso ou oral em relação a placebo ou ausência tratamento, demonstrando ser um fator de proteção para o desenvolvimento de doença por CMV RR= 0,44 (IC de 95% 0,34 a 0,58).

Perda do enxerto

Raval et al. (2021) [55] reportaram dados diferentes de dois ECR (Conti et al., 1994[57]; Ahsan et al., 1997[58]) que não foram incluídos na revisão sistemática mais recente de Vernooij et al. (2024). A chance de perda do enxerto em indivíduos receptores de TOS (rim) que receberam a profilaxia com o ganciclovir intravenoso ou oral em relação a ausência de terapia foi menor em quem recebeu o tratamento com o fármaco OR= 0,07 (IC de 95% 0,01 a 0,59) em Ahsan et al. (1997)[58] e sem diferença significativa OR= 0,31 (IC de 95% 0,01 a 7,87) em Conti et al. (1994)[57].

Vernooij et al. (2024) [56] apresentaram o desfecho de perda de enxerto para os receptores de TOS (rim e fígado). Cinco ECR não apresentaram resultados estatisticamente significativos entre os grupos comparados em relação à perda do enxerto, ou seja, indivíduos que receberam a profilaxia com o ganciclovir evoluíram menos para a perda do enxerto (Quadro 24. Valores de risco relativo dos estudos individuais da revisão sistemática de Vernooij para perda do enxerto).

Quadro 24. Valores de risco relativo dos estudos individuais da revisão sistemática de Vernooij para perda do enxerto

Estudo	Tipo de TOS	RR (IC 95%)	Via de administração
Ahsan et al. (1997)[58]	Rim	não há dados	Oral
Brennan et al. (1997)[63]	Rim	não há dados	Oral
Cohen et al. (1993)[90]	Fígado	0,58 (0,15 a 2,24)	Intravenoso
Conti et al. (1995)[60]	Rim	0,82 (0,13 a 5,25)	Intravenoso
Gane et al. (1997)[93]	Fígado	0,82 (0,33 a 2,02)	Oral
Hibberd et al. (1995)[62]	Rim	0,77 (0,26 a 2,23)	Intravenoso
Leray et al. (1995)[87]	Rim	não há dados	Intravenoso
Macdonald et al. (1995)[91]	Coração	não há dados	Intravenoso
Merigan et al. (1992)[88]	Coração	não há dados	Intravenoso
Palmer et al. (2010)[87]	Pulmão	não há dados	Intravenoso
Pouteil-Noble et al. (1996)[92]	Rim	não há dados	Intravenoso
Rondeau et al. (1993)[89]	Rim	0,44 (0,04 a 4,39)	Intravenoso

Fonte: Elaboração própria.

Eventos adversos graves

Ruenroengbun et al. (2022) [59] abordaram como desfechos secundários a incidência de eventos adversos graves no grupo amostral que recebeu a profilaxia com o ganciclovir em relação ao placebo em indivíduos de transplante renal de alto risco (D+/R-). Dentre os estudos incluídos, que equivalem à pergunta de pesquisa deste PTC, apenas quatro ECR (Rondeau et al., 1993[89]; Conti et al., 1995[60]; Ahsan et al., 1998[58] e Conti et al., 1997) foram apresentados na metanálise. No entanto, somente Conti et al. (1995)[60] reportou dados de eventos adversos e, nenhum indivíduo sofreu com algum evento grave, incluindo neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia e alucinações.

Vernooij et al. (2024) [56] trouxeram como desfechos de eventos adversos graves a evolução para leucopenia, disfunção renal e disfunção neurológica para os indivíduos que receberam os transplantes de fígado e coração. Por meio de metanálise, os autores forneceram dados agrupados de três estudos (Merigan et al., 1992[88]; Macdonald et al., 1995[91]; Gane et al., 1997[93]) que indicaram associação entre o uso do ganciclovir intravenoso ou oral como fator de risco para desenvolvimento de disfunção renal RR = 2,36 (IC de 95% 0,91 a 6,15) e disfunção neurológica RR = 1,59 (IC de 95% 0,98 a 2,58) e nenhuma diferença de risco entre o desfecho de leucopenia RR = 0,99 (IC de 95% 0,37 a 2,65) em relação a placebo ou ausência de tratamento.

Terapia preemptiva e TOS

Redução da mortalidade

Owers et al. (2013) [61] apresentaram a taxa de mortalidade de dois ECR que compararam a terapia preemptiva do ganciclovir oral (Sagedal et al., 2003[86]; Rayes et al., 2001[84]) com o grupo controle sem tratamento em indivíduos receptores de transplante renal e de fígado. O desfecho foi avaliado por meio da metanálise e, a terapia demonstrou associação positiva de risco para a taxa de mortalidade RR = 1,23 (IC de 95% 0,35 a 4,3). O teste para efeito geral não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,75) e a população analisada foi homogênea (I^2= 0%). O tempo de acompanhamento de cada estudo individual incluído na metanálise está apresentado no APÊNDICE 2.

Raval et al. (2021) [55] apresentaram a mortalidade para os estudos que comparavam a utilização de antivirais na profilaxia e na terapia preemptiva em relação a receber nenhum tratamento. No caso da profilaxia com o ganciclovir, apenas um estudo (Hibberd et al., 1995)[62] reportou dados que não foram apresentados na revisão sistemática mais recente de Vernooij et al. (2024) [56]. Esse estudo analisou os indivíduos receptores de transplante renal de alto risco e risco intermediário que receberam profilaxia com o ganciclovir intravenoso em relação a nenhuma terapia e foi evidenciado nenhuma diferença significativa da chance de evoluir para óbito nos indivíduos que receberam o tratamento com o fármaco OR = 0,49 (IC de 95% 0,05 a 4,69) durante os seis meses de acompanhamento do estudo.

Doença por CMV

Owers et al. (2013) [61] apresentaram a incidência da doença por CMV em indivíduos receptores de transplante renal e de fígado. Foram avaliados seis ECR que também compararam a terapia preemptiva de ganciclovir intravenoso ou oral *versus* placebo ou grupo controle sem tratamento. A metanálise apresentou como resultado fator de proteção para a terapia em relação ao desenvolvimento da doença por CMV, RR = 0,29 (IC de 95% 0,11 a 0,80) e a direção do efeito mostrou ser a mesma em relação às vias de administração. O teste para efeito geral mostrou diferenças significativas entre os grupos (p = 0,02) e, a população heterogênea (I^2 = 53,7%), foi justificada pelas características de seleção dos participantes de um ensaio clínico específico em que os receptores de transplante foram randomizados para rastrear (e tratar) a viremia por CMV *versus* nenhum rastreamento, em vez de randomização dos participantes com viremia por CMV para o tratamento ou não.

Perda do enxerto

Owers et al. (2013) [61] apresentaram a perda do enxerto em um ECR (Brennan et al., 1997[63]) com indivíduos receptores de transplante renal que receberam ganciclovir intravenoso. A metanálise apresentou o mesmo resultado individual do estudo primário, com o RR = 0,28 (IC de 95% 0,01 a 5,35), demonstrando uma tendência de proteção para a terapia preemptiva. No entanto, o teste para efeito geral não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,39).

Eventos adversos graves

Owers et al. (2013) [61] apresentaram a incidência de eventos adversos estratificando pelos desfechos de leucopenia e disfunção renal nos estudos que avaliaram indivíduos receptores de transplante renal. A metanálise apresentou como resultado para leucopenia a junção dos dados de dois ECR (Brennan et al., 1997[63] e Sagedal et al., 2003[86]), demonstrando a tecnologia como um fator de risco para o desfecho analisado RR= 1,54 (IC de 95% 0,16 a 15,36), tanto para sua forma intravenosa quanto para oral. O teste para efeito geral não mostrou diferença significativa entre os grupos (p= 0,71) e a população pouco heterogênea (I^2= 10,86%). A disfunção renal foi um desfecho obtido em um ECR (Brennan et al., 1997), com proporções quase equivalentes (RR= 1) entre a ocorrência do evento dentre os expostos e não expostos RR= 0,93 (IC de 95% 0,18 a 4,92).

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado ao sistema a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Contudo, apesar de ter sido conduzida uma busca estruturada com apenas uma pergunta de pesquisa, as evidências encontradas foram correspondentes à profilaxia e à

terapia preemptiva, ambos em receptores de TOS, e apenas profilaxia para TCTH. Dessa forma, essas evidências específicas de cada população foram avaliadas separadamente no GRADE para estratificar os dados correspondentes para cada público, com a finalidade de não agrupar dados que podem não ser sobreponíveis.

Em primeira análise, para a primeira população avaliada, os receptores de TCTH que estavam em profilaxia, foram abordados os desfechos de redução da mortalidade, infecção por CMV e doença por CMV, que obtiveram a certeza da evidência muito baixa, baixa e moderada, respectivamente (Quadro 25. Avaliação da qualidade da evidência para profilaxia em indivíduos com TCTH.). Nesse sentido, os pontos críticos da avaliação penalizaram a qualidade metodológica para a mortalidade e para a infecção por CMV em muito grave e, para a doença por CMV, em grave, devido ao resultado das análises dos estudos incluídos. Por outro lado, a inconsistência foi evidenciada como grave somente para o desfecho de mortalidade, justificado pela direção de efeitos divergentes entre os estudos incluídos. Além disso, foi visualizado imprecisão nos resultados de mortalidade apresentados para essa população, com intervalos de confiança amplos.

Em segundo plano, a população que recebeu profilaxia em TOS (Quadro 26. Avaliação da qualidade da evidência para profilaxia em indivíduos com TOS.) apresentou eventos adversos graves com certeza da evidência muito baixa, por apresentarem qualidade metodológica grave, inconsistência muito grave e imprecisão muito grave. Já os desfechos de redução da mortalidade e perda de enxerto foram classificados com evidência baixa, ambos foram penalizados nos mesmos pontos devido ao risco de viés grave e da imprecisão grave. E, por fim, os desfechos de infecção por CMV e doença por CMV foram avaliados com certeza da evidência moderada, pois apresentaram individualmente a classificação grave em imprecisão e na qualidade metodológicas, respectivamente.

Ademais, os receptores de TOS em terapia preemptiva (Quadro 27. Avaliação da qualidade da evidência para terapia preemptiva em indivíduos com TOS.) apresentaram no desfecho de redução da mortalidade, evidência muito baixa, justificado pelo risco de viés muito grave, inconsistência e imprecisão grave. Nesse norte, a certeza da evidência foi avaliada como baixa para perda do enxerto e eventos adversos graves, devido ao alto risco de viés na qualidade metodológica e grave imprecisão dos valores com intervalo de confiança amplos. Já a doença por CMV apresentou evidência moderada devido ao risco de viés grave.

Quadro 25. Avaliação da qualidade da evidência para profilaxia em indivíduos com TCTH.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito			
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	ganciclovir	placebo ou nenhum tratamento	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	Certeza	Importância
Redução da mortalidade (avaliado com: RR e OR)												
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave[a]	grave[b]	não grave	grave[c]	nenhum	**Chen et al. (2018):** OR= 1,25 (IC95% 0,42; 3,74) OR= 1,19 (IC95% 0,48; 2,95) **Gagelmann et al. (2018):** RR= 0,34 (IC95% 0,12; 0,98).				⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Infecção por CMV (avaliado com: RR e OR)												
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave[d]	não grave	não grave	não grave	nenhum	**Chen et al. (2018):** OR= 0,04 (IC95% 0,00; 0,31) OR= 0,20 (IC95% 0,08;0,53) OR= 0,18 (IC95% 0,10; 0,32).				⊕⊕◯◯ Baixa	IMPORTANTE
Doença por CMV (avaliado com: RR e OR)												
4	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	**Chen et al. (2018):** OR= 0,04 (IC95% 0,00; 0,64) OR= 0,34 (IC95% 0,10; 1,18) OR= 0,17 (IC95% 0,05; 0,60). **Gagelmann et al. (2018):** RR= 0,38 (IC95% 0,17; 0,86).				⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE

a. Chen et al. (2018) foi avaliado na qualidade metodológica em criticamente baixo e Gagelmann et al. (2018) em baixa.
b. Chen et al. (2018) e Gagelmann et al. (2018) apresentam direções de efeito diferentes.
c. O intervalo de confiança é amplo e não fornece estimativa da direção do efeito.
d. Chen et al. (2018) foi avaliado na qualidade metodológica em criticamente baixo.

Quadro 26. Avaliação da qualidade da evidência para profilaxia em indivíduos com TOS.

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito			
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	ganciclovir	placebo ou nenhum tratamento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importância
Redução da mortalidade												
11	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	**Raval et al. (2021):** OR= 0,12; IC95% 0,01; 2,46 **Vernooij et al. (2024):** RR= 0,69; IC95% 0,29; 1,65; p= 0,41; I2= 21%				⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Infecção por CMV												
10	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	**Vernooij et al. (2024)** **RR (IC 95%)** 0,17 (0,02 a 1,33) 0,69 (0,51 a 0,94) 0,65 (0,43 a 0,97) 0,48 (0,35 a 0,66) 0,50 (0,26 a 0,96) 0,60 (0,35 a 1,03) 0,42 (0,15 a 1,16) 0,34 (0,19 a 0,60) 0,78 (0,50 a 1,23) 0,88 (0,59 a 1,31)				⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE
Doença por CMV												
12	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	**Raval et al. (2021):** OR= 0,42; IC95% 0,11; 1,51 **Vernooij et al. (2024):** RR= 0,44; IC95% 0,34; 0,58				⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE
Perda do enxerto												
7	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	**Raval et al. (2021):** OR= 0,31 (IC95% 0,01; 7,87) OR= 0,07 (IC95% 0,01; 0,59), **Vernooij et al. (2024) - RR (IC 95%)** 0,58 (0,15 a 2,24) 0,82 (0,13 a 5,25)				⊕⊕◯◯ Baixa	IMPORTANTE

							0,82 (0,33 a 2,02) 0,77 (0,26 a 2,23) 0,44 (0,04 a 4,39)		
Eventos adversos graves									
4	ensaios clínicos randomizados	grave[c]	muito grave[d]	não grave	muito grave[b]	nenhum	**Ruenroengbun et al. (2022)** : 0 eventos **Vernooij et al. (2024)** : disfunção renal (RR= 2,36; IC95% 0,91; 6,15) disfunção neurológica (RR= 1,59; IC95% 0,98; 2,58) leucopenia (RR= 0,99; IC95% 0,37; 2,65)	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE

a. Raval et al. (2021) foi avaliado com qualidade metodológica criticamente baixa, mas Vernooij et al. (2024) com qualidade alta.
b. O intervalo de confiança é amplo em ambos resultados avaliados.
c. Ruenroengbun et al. (2022) foi avaliado com qualidade metodológica baixa, mas Vernooij et al. (2024) com qualidade alta.
d. Ruenroengbun et al. (2022) e Vernooij et al. (2024) apresentam direções de efeito diferentes.

Quadro 27. Avaliação da qualidade da evidência para terapia preemptiva em indivíduos com TOS.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito			
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	ganciclovir	placebo ou nenhum tratamento	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	Certeza	Importância
Redução da mortalidade												
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave[a]	grave[b]	não grave	grave[c]	nenhum	**Owers et al. (2013):** RR = 1,23 (IC95% 0,35; 4,3). **Raval et al. (2021):** OR = 0,49; IC95% 0,05; 4,69).				⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Doença por CMV												
6	ensaios clínicos randomizados	grave[d]	não grave	não grave	não grave	nenhum	**Owers et al. (2013)** RR = 0,29 (IC95% 0,11; 0,80); p: 0,02.				⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE
Perda do enxerto												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[d]	não grave	não grave	grave[c]	nenhum	**Owers et al. (2013)** 0,28 (IC95% 0,01; 5,35); p: 0,39.				⊕⊕◯◯ Baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos graves												
2	ensaios clínicos randomizados	grave[d]	não grave	não grave	grave[c]	nenhum	**Owers et al. (2013)** Leucopenia com RR = 1,54 (IC95% 0,16; 15,36); p: 0,71. Disfunção renal com RR = 0,93 (IC95% 0,18; 4,92).				⊕⊕◯◯ Baixa	IMPORTANTE

a. Owers et al. (2013) foi avaliado com baixa qualidade metodológica e Raval et al. (2021) com qualidade criticamente baixa.
b. Owers et al. (2013) e Raval et al. (2021) apresentam direção de efeito diferentes.
c. O intervalo de confiança é amplo e não fornece estimativa da direção do efeito.
d. Owers et al. (2013) foi avaliado com baixa qualidade metodológica.

Evidência complementar: valganciclovir *versus* ganciclovir

De modo complementar à pergunta de pesquisa estabelecida neste PTC, esta seção apresenta a evidência comparativa entre ganciclovir e valganciclovir. Os dados comparativos entre os medicamentos não atendem aos critérios estabelecidos pela pergunta de pesquisa do PTC, entretanto, fornecem evidências adicionais e relevantes para a avaliação da incorporação destas tecnologias na Rename. Como fonte de evidências, foram incluídas revisões sistemáticas e ECRs.

Profilaxia e TOS

Na revisão sistemática de Vernooij et al., 2024 [56] foram apresentados dados de um ECR (Paya et al., 2004[85]) que complementam a avaliação de ambos os medicamentos com a indicação terapêutica de profilaxia para a infecção por CMV relativa à população de alto risco (D+/R-) receptores de órgãos sólidos[56,85]. O ECR avaliou o uso do comprimido de valganciclovir 900 mg por dia em comparação com o comprimido de ganciclovir 1000 mg três vezes ao dia. O tempo médio de profilaxia em ambos os grupos foram de 91 a 100 dias. O estudo acompanhou por um ano 372 participantes, dos quais 73% eram homens, com idade média de 45 anos. Os participantes incluem indivíduos submetidos a transplante de fígado, rim e rim-pâncreas, sem registro do tempo médio desde a realização do transplante.

Redução da mortalidade: a mortalidade por todas as causas foi avaliada em um ano de acompanhamento. Os resultados demonstraram um RR = 0,98 (IC de 95%: 0,43 a 2,25). O teste para avaliar o efeito geral não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,96), indicando que ambos possuem a mesma tendência de evolução para a morte.

Doença por CMV: a incidência da doença foi avaliada na população de alto risco (D+/R-) em um ano. Neste período, o risco de desenvolver doença por CMV foi de 0,93 (IC de 95%: 0,59 a 1,48). O teste para efeito geral não mostrou diferença significativa entre os grupos (p = 0,77).

Infecção por CMV: em um ano de acompanhamento, o risco de incidência da infecção por CMV foi RR = 0,99 (IC de 95%: 0,80 a 1,24). O teste para efeito geral não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,96).

Perda do enxerto: a incidência da perda demonstrou um RR = 0,78 (IC de 95%: 0,13 a 4,63). O teste para efeito geral não mostrou diferença significativa entre os grupos (p = 0,79).

Eventos adversos graves: a incidência de eventos adversos graves foi avaliada em ambos os grupos. Na análise de risco, foi evidenciado que o risco de ocorrência dos eventos neutropenia, anemia e trombocitopenia foi RR = 1,60 (IC de 95%: 0,81 a 3,16); RR = 1,55 (IC de 95%: 0,68 a 3,55) e RR = 1,33 (IC de 95%: 0,88 a 2,03), respectivamente. O teste para efeito geral não mostrou diferença significativa entre os grupos (p > 0,05).

Terapia preemptiva e TOS

O ECR conduzido por Togashi et al. (2011)[97] fornece evidências adicionais acerca de uma amostra de 22 indivíduos adultos japoneses receptores de transplante de fígado, em uso de terapia preemptiva contra CMV. A infecção por CMV foi definida como resultados positivos do ensaio de antigenemia CMV pp65 a contagem ≥ 5 células positivas para antígeno/50.000 glóbulos brancos. Os grupos avaliados foram randomizados 1:1 e utilizaram valganciclovir oral (n = 11) a 900 mg/dia ou ganciclovir intravenoso (n = 11) a 5,0 mg/kg a cada 12 horas como terapia de indução por até uma semana após a antigenemia pp65 do CMV ter se tornado negativa.

Redução da mortalidade: em um ano de acompanhamento, foi demonstrada uma taxa de sobrevida de 100%. O desempenho de ambos os braços foi semelhante.

Doença por CMV: nenhum dos indivíduos de ambos os grupos evoluíram para o desenvolvimento da doença por CMV.

Perda do enxerto: o grupo de terapia preemptiva com valganciclovir apresentou um evento de perda do enxerto (9%) em relação a nenhuma perda do grupo ganciclovir.

Eventos adversos graves: a neutropenia foi observada em um indivíduo do grupo ganciclovir (9%). Em relação ao evento de deterioração da função renal, ambos os grupos apresentaram incidência de 9% (1/11) e 18% (2/11) para valganciclovir e ganciclovir, respectivamente.

Exame antigenemia CMV pp65: os autores consideraram esse desfecho relevante para o alcance do sucesso do tratamento, sendo o resultado negativo para a antigenemia CMV pp65 dentro de duas semanas após a intervenção e sustentada por um mês. Apresentaram ao final, a evolução de 82% dos indivíduos que receberam valganciclovir e 91% do grupo ganciclovir para esse desfecho, a razão de risco foi igual a 0,70 (IC de 95%: 0,15 a 2,24).

Terapia preemptiva e TCTH

O ECR conduzido por Chawla et al. (2011)[98] fornece evidências adicionais acerca de uma amostra de 37 indivíduos adultos receptores de TCTH, randomizados 1:1, em uso de terapia preemptiva contra CMV. O estudo comparou o uso de ganciclovir intravenoso (n = 18) 5 mg/kg a cada 12 horas por sete dias seguido de 5 mg/kg a cada 24 horas por sete dias com valganciclovir oral (n = 19) 900 mg a cada 12 horas por sete dias seguido de 900 mg a cada 24 horas por sete dias nessa etapa da prevenção. A viremia do CMV foi definida como um nível de DNA do CMV ≥ 10.000 cópias/mL de sangue total em um único ensaio de PCR ou dois ensaios de PCR consecutivos > 5.000 cópias/mL

Redução da mortalidade: apresentaram em um ano de acompanhamento a sobrevida de 63,2% (IC de 95%: 37,9 a 80,4%) para aqueles que receberam valganciclovir e 61,1% (IC de 95%: 35,3 a 79,2%) para aqueles que receberam ganciclovir, evidenciando uma tendência igualitária entre os grupos.

Eventos adversos graves: ambos os grupos apresentaram incidência de eventos adversos graves de forma similar, em que o grupo que recebeu valganciclovir registrou 35 eventos e o ganciclovir 42 eventos. O evento mais frequente foi a toxicidade hematológica de grau III/IV, afetando 20 indivíduos no braço do valganciclovir e 23 no ganciclovir.

Clearance de viremia: os autores apresentaram os dados de clearance de viremia para o 28º dia de terapia preemptiva e evidenciaram que cerca de 90% dos indivíduos do grupo valganciclovir e 83% no grupo ganciclovir alcançaram o desfecho analisado. Os grupos não apresentaram diferenças significativas entre os resultados (p = 0,66).

Recorrência de viremia: o estudo apresentou dados que possibilitaram evidenciar a recorrência da viremia do CMV na circulação dos participantes pelo tempo de acompanhamento de seis meses após a terapia. O grupo que recebeu valganciclovir e ganciclovir apresentou 32% (4/19) e 28% (5/18) de recorrência de viremia, respectivamente, sem diferença significativa entre eles (valor de p = 0,71).

Tratamento da doença por CMV em TOS

O ECR multicêntrico conduzido por Asberg et al. (2007)[76] fornece evidências adicionais acerca de uma amostra de 321 indivíduos adultos receptores de TOS e em tratamento da doença por CMV, randomizados 1:1. O estudo comparou o uso de 900 mg de valganciclovir oral (n = 164) com 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso (n = 157) duas vezes ao dia durante 21 dias, seguido de 900 mg de valganciclovir diário durante 28 dias. Foram acompanhados pacientes com acometimento pulmonar, hepático, gastrointestinal, ocular, sistema nervoso central e periférico, causado pelo CMV. Os desfechos foram reportados em duas fases de acompanhamento do estudo, durante a fase de indução, que durou 21 dias e durante a fase de manutenção, que ocorreu entre os dias 21 e 49, em que ambos os grupos passaram a receber o mesmo tratamento. Durante a fase de indução, os grupos recebem valganciclovir ou ganciclovir. Dessa forma, somente a avaliação em 21 dias é considerada para a descrição das evidências adicionais. A doença por CMV foi definida pela presença do CMV no sangue, detectada por meio de testes bioquímicos acompanhada pela manifestação de sintomas compatíveis.

Perda do enxerto: durante o do estudo, não foram observados episódios de perda do enxerto.

Eventos adversos graves: os grupos apresentaram incidência de eventos graves de 15,2% (25/164) e 12,1% (19/157) para valganciclovir e ganciclovir, respectivamente. Não foram reportadas diferenças estatísticas entre eles, p = 0,107.

Clearance de viremia: consideraram a erradicação viral a contagem de CMV < 600 cópias/mL. No grupo que recebeu tratamento com valganciclovir, 45,1% dos indivíduos evoluíram para a erradicação viral e, no grupo ganciclovir, 48,4% apresentaram o mesmo desfecho.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O PTC foi elaborado visando avaliar o uso de ganciclovir e do valganciclovir, na prevenção e no tratamento, para infecções por CMV em indivíduos com transplante. Desse modo, foram identificadas evidências de ganciclovir no tratamento e na profilaxia da população, entretanto, não foi possível identificar as evidências do uso de valganciclovir em comparação com o placebo.

Os estudos incluídos para avaliação de ganciclovir avaliam o uso em profilaxia e terapia preemptiva. É válido pontuar que as populações variam entre os estudos, sendo avaliados, separadamente, indivíduos com TCTH, TOS ou apenas transplante de rim. Dessa maneira, a diversidade populacional pode influenciar a generalização dos resultados e destaca a importância de considerar as especificidades de cada grupo ao tomar decisões clínicas.

Para a população com TCTH, a profilaxia demonstrou eficácia na redução da infecção por CMV (certeza na evidência baixa) e doença por CMV (certeza na evidência moderada). No entanto, não foram observadas reduções estatisticamente significativas no desfecho de mortalidade para todas as causas (certeza na evidência muito baixa).

Para a população com TOS, a profilaxia demonstrou eficácia na redução da infecção por CMV (certeza na evidência moderada) e doença por CMV (certeza na evidência moderada). No entanto, somente um estudo apresentou reduções estatisticamente significativas nos desfechos de redução da mortalidade (certeza na evidência baixa) e perda de enxerto (certeza na evidência baixa). As evidências apontam para a segurança do medicamento, visto que os EA graves foram similares ao grupo placebo (certeza na evidência muito baixa).

Ainda no que diz respeito a população com TOS, a terapia preemptiva demonstrou eficácia na redução de doença de CMV (certeza na evidência moderada). No entanto, não foram observadas reduções estatisticamente significativas nos desfechos de mortalidade para todas as causas (certeza na evidência muito baixa) e perda de enxerto (certeza na evidência baixa). Nessa lógica, as evidências apontam para a segurança do medicamento, visto que os EA graves foram similares ao grupo placebo (certeza na evidência baixa).

De modo complementar, foi acrescentado o tópico comparativo entre o ganciclovir e o valganciclovir. Sob essa análise, as evidências constatam que não existem diferenças clínicas no uso dos medicamentos, os quais apresentam desfechos similares de eficácia e segurança.

REFERÊNCIAS

1. Donadeu L, Revilla-López E, Jarque M, Crespo E, Torija A, Bravo C, et al. CMV-Specific cell-mediated immunity predicts a high level of CMV replication after prophylaxis withdrawal in lung transplant recipients. Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2021;224(3):526–31. Disponível em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014167496&from=export

2. Peffault De Latour R, Chevallier P, Blaise D, Alami S, Lévy-Bachelot L, Allavoine T, et al. Clinical and economic impact of treated CMV infection in adult CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Med Virol [Internet]. 2020;92(12):3665–73. Disponível em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005430302&from=export

3. Nordham KD, Ninokawa S. The history of organ transplantation. Baylor University Medical Center Proceedings. 2 de janeiro de 2022;35(1):124–8.

4. Leeson S, Desai SP. Medical and Ethical Challenges During the First Successful Human Kidney Transplantation in 1954 at Peter Bent Brigham Hospital, Boston. Anesth Analg. janeiro de 2015;120(1):239–45.

5. Pêgo-Fernandes PM, Garcia VD. Estado atual do transplante no Brasil. Diagnóstico e Tratamento [Internet]. 2010;15(2):51–3. Disponível em: www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXV_n3/index.

6. Guerra Junior AA, Acúrcio F de A, Andrade EIG, Cherchiglia ML, Cesar CC, Queiroz OV de, et al. Ciclosporina versus tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos. Cad Saude Publica. janeiro de 2010;26(1):163–74.

7. Ministério da Saúde e Bio-Manguinhos/Fiocruz. Brasil registra o maior número de transplantes de órgãos em 10 anos [Internet]. 2024 [citado 13 de maio de 2024]. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/noticia/brasil-registra-o-maior-numero-de-transplantes-de-orgaos-em-10-anos#:~:text=Com%204.514%20cirurgias%20realizadas%2C%20o,homens%20e%2017.165%20s%C3%A3o%20mulheres

8. Kumar R, Ison MG. Opportunistic Infections in Transplant Patients. Infect Dis Clin North Am. dezembro de 2019;33(4):1143–57.

9. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. American Journal of Transplantation. fevereiro de 2013;13:24–40.

10. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 28 de setembro de 2019;33(9).

11. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. Microbiol Spectr. 12 de agosto de 2016;4(4).

12. Zakhour J, Allaw F, Haddad SF, Kanj SS. The Ten Most Common Questions on Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. Clin Hematol Int. 29 de dezembro de 2022;5(1):21–8.

13. Hakimi Z, Aballéa S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, et al. Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. Transplant Infectious Disease. 21 de outubro de 2017;19(5).

14. Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplantation: State of the Evidence. J Infect Dis. 5 de março de 2020;221(Supplement_1):S23–31.

15. Roman A, Manito N, Campistol JM, Cuervas-Mons V, Almenar L, Arias M, et al. The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients. Transplant Rev. abril de 2014;28(2):84–91.

16. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TMV, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. Clinics. julho de 2015;70(7):515–23.

17. 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. junho de 2018;102(6):900–31.

18. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Hematol Oncol Clin North Am. fevereiro de 2011;25(1):151–69.

19. Silva Junior HT, Tokat Y, Cai J, Singh I, Sandhu A, Demuth D, et al. Epidemiology, management, and burden of cytomegalovirus in solid organ transplant recipients in selected countries outside of Europe and North America: A systematic review. Transplant Infectious Disease. 31 de agosto de 2023;25(4).

20. de Matos SB, Meyer R, Lima FW de M. Cytomegalovirus Infection after Renal Transplantation: Occurrence, Clinical Features, and the Cutoff for Antigenemia in a University Hospital in Brazil. Infect Chemother. 2017;49(4):255.

21. 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. outubro de 2023;27:103253.

22. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consulta Medicamentos. 2024 [citado 21 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

23. Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. Drugs. 30 de julho de 2018;78(11):1085–103.

24. Lobato-Silva D de F. Citomegalovírus: epidemiologia baseada em dados de soroprevalência. Rev Pan-Amaz Saude. 2016;7:213–9.

25. BC Transplant. Medication guidelines for solid organ transplants. Provincial Health Services Authority [Internet]. 2021 [citado 20 de junho de 2024]; Disponível em: http://www.transplant.bc.ca/health-professionals/transplant-resources/transplant-clinical-guidelines/medication-guidelines

26. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 28 de setembro de 2019;33(9).

27. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. Kidney Int. fevereiro de 2010;77(4):299–311.

28. British Transplantation Society. UK Guideline on prevention and management of cytomegalovirus (cmv) infection and disease following solid organ transplantation [Internet]. 2022 [citado 20 de junho de 2024]. Disponível em:

https://bts.org.uk/uk-guideline-on-prevention-and-management-of-cytomegalovirus-cmv-infection-and-disease-following-solid-organ-transplantation/

29. 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(6):900–31.

30. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis. 1º de agosto de 2019;19(8):e260–72.

31. Vol. 2 No. 1 (2021): Journal of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy | JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY [Internet]. [citado 22 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.jbmtct.com.br/seer/index.php/jbmtct/issue/view/5

32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva; Consultas - Medicamentos. Anvisa [Internet]. [citado 20 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

33. Faulds D, Heel RC. Ganciclovir. Drugs. abril de 1990;39(4):597–638.

34. Pescovitz MD. Valganciclovir. Transplant Rev. abril de 2006;20(2):82–7.

35. Pescovitz MD. Valganciclovir: Recent Progress. American Journal of Transplantation. junho de 2010;10(6):1359–64.

36. Matthews T, Boehme R. Antiviral Activity and Mechanism of Action of Ganciclovir. Clinical Infectious Diseases. 1º de julho de 1988;10(Supplement_3):S490–4.

37. Halex Istar. Cymevir - Bula do profissional de saúde [Internet]. [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.halexistar.com.br/static/arquivos/downloads/bula-ps-3616199.pdf

38. Eurofarma Laboratórios S.A. Ganciclovir Sódico - Bula para profissional de saúde [Internet]. [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://cdn.eurofarma.com.br//wp-content/uploads/2016/09/Bula_Ganciclovir_Sodico_Profissional.pdf

39. Blau Farmacêutica. Ganvirax - Bula do profissional de saúde [Internet]. [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.blau.com.br/storage/app/media/Bulas%20Novas%20-%2029.08.17/bulapsganvirax.pdf

40. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consulta Medicamentos - Valganciclovir. 2024 [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=22079

41. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Valcyte - Bula do profissional de saúde [Internet]. 2024 [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/valcyte/Valcyte%20-%20Bula%20para%20Profissionais.pdf

42. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Bulário Eletrônico - Cymevir. 2024 [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cymevir

43. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Bulário Eletrônico - Ganciclotrat. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=GANCICLOTRAT

44. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Bulário Eletrônico - Cloridrato de Valganciclovir Dr. Reddys Farmacêtuica do Brasil. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cloridrato%20de%20valganciclovir

45. Brasil. INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial [Internet]. Consulta à Base de Dados do INPI - Valganciclovir. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=805042&SearchParameter=VALGANCICLOVIR%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=

46. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consulta Medicamentos - Ganciclovir - Eurofarma. 2024 [citado 28 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510236400184/?substancia=5068

47. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [citado 12 de junho de 2024]. Disponível em: http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp

48. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021; Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_ptc.pdf

49. Chen K, Cheng MP, Hammond SP, Einsele H, Marty FM. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 28 de agosto de 2018;2(16):2159–75.

50. Winston DJ. Ganciclovir Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection and Disease in Allogeneic Bone Marrow Transplant Recipients: Results of a Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. Ann Intern Med. 1º de fevereiro de 1993;118(3):179.

51. Gagelmann N, Ljungman P, Styczynski J, Kröger N. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biology of Blood and Marrow Transplantation. outubro de 2018;24(10):2101–9.

52. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, Du Mond C, Cays M, Ebeling DF, et al. Early Treatment with Ganciclovir to Prevent Cytomegalovirus Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. New England Journal of Medicine. 5 de dezembro de 1991;325(23):1601–7.

53. Goodrich JM. Ganciclovir Prophylaxis To Prevent Cytomegalovirus Disease after Allogeneic Marrow Transplant. Ann Intern Med. 1º de fevereiro de 1993;118(3):173.

54. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study - PubMed [Internet]. [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8916975/

55. Raval AD, Kistler K, Tang Y, Murata Y, Snydman DR. Antiviral treatment approaches for cytomegalovirus prevention in kidney transplant recipients: A systematic review of randomized controlled trials. Transplant Rev. janeiro de 2021;35(1):100587.

56. Vernooij RW, Michael M, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3 de maio de 2024;2024(5).

57. Conti DJ, Freed BM, Gruber SA, Lempert N. Prophylaxis of primary cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. A trial of ganciclovir vs immunoglobulin. Arch Surg [Internet]. 1994 [citado 9 de junho de 2024];129(4):443–7. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8154971/

58. Ahsan N, Holman MJ, Sonderbye L, Langhoff E, Yang HC. Oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus infection in postkidney transplant "CMV at risk" recipients: A controlled, comparative study of two regimens (750 mg Bid and 500 mg Bid). Transplant Proc [Internet]. 1998 [citado 9 de junho de 2024];30(4):1383–5. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9636560/

59. Ruenroengbun N, Sapankaew T, Chaiyakittisopon K, Phoompoung P, Ngamprasertchai T. Efficacy and Safety of Antiviral Agents in Preventing Allograft Rejection Following CMV Prophylaxis in High-Risk Kidney Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Cell Infect Microbiol. 1º de abril de 2022;12.

60. Conti DJ. Preemptive Ganciclovir Therapy in Cytomegalovirus-Seropositive Renal Transplants Recipients. Archives of Surgery. 1º de novembro de 1995;130(11):1217.

61. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 28 de fevereiro de 2013;

62. Hibberd PL. Preemptive Ganciclovir Therapy To Prevent Cytomegalovirus Disease in Cytomegalovirus Antibody-Positive Renal Transplant Recipients. Ann Intern Med. 1º de julho de 1995;123(1):18.

63. Brennan DC, Garlock KA, Lippmann BA, Buller RS, Gaudreault-Keener M, Lowell JA, et al. Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy. J Am Soc Nephrol [Internet]. 1997 [citado 9 de junho de 2024];8(1):118–25. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9013456/

64. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. Cad Saude Publica [Internet]. julho de 2012;28(7):1223–38. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000700002&lng=pt&tlng=pt

65. Ministério da Saúde. Transplantes - Série histórica [Internet]. 2022 [citado 11 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/estatisticas/transplantes-serie-historica

66. Conitec. Relatório de recomendação - Letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores soropositivos para CMV (R+) submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico [Internet]. Brasília; 2022 nov [citado 14 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221208_relatorio_letermovir_para_cmv_pacientes_tcth.pdf

67. ClinicalTrials. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. 2024 [citado 24 de junho de 2024]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec

68. Cortellis. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. 2024 [citado 24 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do

69. Anvisa. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. 2024 [citado 24 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/

70. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Recommendations | Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant. Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant . 2019. p. 4–5.

71. Canadian Drug Expert Committee. CADTH Reimbursement Recommendation - Maribavir (Livtencity) [Internet]. 2022 [citado 8 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0720%20Livtencity%20-%20Confidential%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20October%206%2C%202022_For%20Posting.pdf

72. Australian Government. Department of Health and Aged Care. Pharmaceutical Benefits Scheme - December 2003 PBAC Outcomes - Positive Recommendations [Internet]. 2003 [citado 7 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2003-12/positive-recommendations

73. Scottish Medicines Consortium – SMC. Valganciclovir (Valcyte). 2011.

74. Hauté Autorité de Santé (HAS). L’avis de la commission de la Transparence - ROVALCYTE [Internet]. 2008 [citado 23 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/rovalcyte_-_ct-5893.pdf

75. Hauté Autorité de Santé (HAS). L’avis de la commission de la Transparence - PREVYMIS [Internet]. 2018 [citado 8 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16715_PREVYMIS_PIC_INS_Avis3_CT16715.pdf

76. 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. setembro de 2007;7(9):2106–13.

77. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Hematol Oncol Clin North Am. fevereiro de 2011;25(1):151–69.

78. Health Sciences Library System. Elsevier Embase Search Filters [Internet]. 2024 [citado 28 de maio de 2024]. Disponível em: https://hsls.libguides.com/Embase-search-filters/systematic-reviews

79. ISSG. The ISSG Search Filter Resource [Internet]. The ISSG Search Filter Resource. 2024 [citado 28 de maio de 2024]. Disponível em: https://sites.google.com/a/york.ac.uk/issg-search-filters-resource/home?authuser=0

80. Rayyan - Intelligent Systematic Review [Internet]. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.rayyan.ai/

81. 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. 29 de março de 2021;n71.

82. Yang CW, Kim YO, Kim YS, Kim SY, Moon IS, Ahn HJ, et al. Clinical course of cytomegalovirus (CMV) viremia with and without ganciclovir treatment in CMV-seropositive kidney transplant recipients. Longitudinal follow-up of

CMV pp65 antigenemia assay. Am J Nephrol [Internet]. setembro de 1998 [citado 9 de junho de 2024];18(5):373–8. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9730559/

83. Koetz AC, Delbrück R, Furtwängler A, Hufert FT, Neumann-Haefelin D, Kirste G, et al. Cytomegalovirus pp65 antigen-guided preemptive therapy with ganciclovir in solid organ transplant recipients: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. Transplantation [Internet]. 15 de outubro de 2001 [citado 9 de junho de 2024];72(7):1325–7. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11602864/

84. Rayes. PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL TO ASSESS THE VALUE OF PREEMPTIVE ORAL THERAPY FOR CMV INFECTION FOLLOWING LIVER TRANSPLANTATION [Internet]. Clinical transplantation. 2001 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2001/09150/prospective_randomized_trial_to_assess_the_value.24.aspx

85. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and Safety of Valganciclovir vs. Oral Ganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. American Journal of Transplantation. abril de 2004;4(4):611–20.

86. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Midvedt K, Foss A, Åsberg A, et al. Pre-emptive therapy of CMVpp65 antigen positive renal transplant recipients with oral ganciclovir: a randomized, comparative study. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 1º de setembro de 2003 [citado 9 de junho de 2024];18(9):1899–908. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12937241/

87. Leray H, Mourad G, Chong G, Segondy M, Mion C. Prophylactic treatment of cytomegalovirus primary infection with ganciclovir in renal transplant recipients. Transplant Proc [Internet]. 1º de agosto de 1995 [citado 9 de junho de 2024];27(4):2448–2448. Disponível em: https://europepmc.org/article/med/7652875

88. Merigan TC, Renlund DG, Keay S, Bristow MR, Starnes V, O'Connell JB, et al. A Controlled Trial of Ganciclovir to Prevent Cytomegalovirus Disease after Heart Transplantation. New England Journal of Medicine [Internet]. 30 de abril de 1992 [citado 9 de junho de 2024];326(18):1182–6. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199204303261803

89. Rondeau. Effect of prophylactic ganciclovir on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients - PubMed [Internet]. 1993 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8255520/

90. Cohen AT, O'Grady JG, Sutherland S, Sallie R, Tan K -C, Williams R. Controlled trial of prophylactic versus therapeutic use of ganciclovir after liver transplantation in adults. J Med Virol [Internet]. 1º de maio de 1993 [citado 9 de junho de 2024];40(1):5–9. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.1890400103

91. Macdonald PS, Keogh AM, Marshman D, Richens D, Harvison A, Kaan - AM, et al. A double-blind placebo-controlled trial of low-dose ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. J Heart Lung Transplant [Internet]. 1º de janeiro de 1995 [citado 9 de junho de 2024];14(1 Pt 1):32–8. Disponível em: https://europepmc.org/article/med/7727473

92. C Pouteil-Noble. Cytomegalovirus prophylaxis by ganciclovir followed by high-dose acyclovir in renal transplantation: a randomized, controlled trial - PubMed [Internet]. 1996 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8908072/

93. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJC, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Lancet. 13 de dezembro de 1997;350(9093):1729–33.

94. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 18 de outubro de 2011 [citado 23 de junho de 2024];343(7829). Disponível em: https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928

95. 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.

96. Palmer SM, Limaye AP, Banks M, Gallup D, Chapman J, Lawrence EC, et al. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 15 de junho de 2010;152(12):761–9.

97. Togashi J, Sugawara Y, Hashimoto M, Tamura S, Kaneko J, Aoki T, et al. Oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir as preemptive treatment for cytomegalovirus infection after living donor liver transplantation: a randomized trial. Biosci Trends. 2011;5(5):217–22.

98. Chawla JS, Ghobadi A, Mosley J, Verkruyse L, Trinkaus K, Abboud CN, et al. Oral valganciclovir versus ganciclovir as delayed pre-emptive therapy for patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: a pilot trial (04-0274) and review of the literature. Transplant Infectious Disease. 28 de junho de 2012;14(3):259–67.

99. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2ed ed. 2014 [citado 20 de março de 2023]. 132 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf

100. Kunst N, Siu A, Drummond M, Grimm SE, Grutters J, Husereau D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards - Value of Information (CHEERS-VOI): Explanation and Elaboration. Value Health [Internet]. 1º de outubro de 2023 [citado 9 de junho de 2024];26(10):1461–73. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37414276/

101. Diaz L, Rosales J, Rosso F, Rosales M, Estacio M, Manzi E, et al. Cytomegalovirus disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation, experience over 8 years. Hematol Transfus Cell Ther. janeiro de 2020;42(1):18–24.

102. Conti DJ. Preemptive Ganciclovir Therapy in Cytomegalovirus-Seropositive Renal Transplants Recipients. Archives of Surgery. 1º de novembro de 1995;130(11):1217.

103. Ministério da Saúde FOC. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Ministério da Saúde. 2018;118.

104. Eurofarma. Ganciclovir sódico - Bula para profissional de saúde.

105. Brasil. Banco de Preços em Saúde. [Internet]. BPS - Banco de Preços em Saúde. Ministério da Saúde. 2024 [citado 30 de novembro de 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos

106. OMS. Child growth standards [Internet]. [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards

107. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, et al. Valganciclovir for the Prevention of Complications of Late Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Ann Intern Med. 6 de janeiro de 2015;162(1):1–10.

108. 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(4).

109. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 28 de fevereiro de 2013;

110. Brasil. Relatório de Transplantes Realizados (Brasil) - Evolução 2001 - 2022 [Internet]. 2023 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/estatisticas/transplantes-serie-historica/transplantes-realizados/relatorio-de-transplantes-realizados-brasil-evolucao-2001-2022/view

APÊNDICE 1

Estudos excluídos na fase de elegibilidade

Autor, ano	Título da publicação	Motivo de exclusão
Couchoud, 2000	Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents for solid organ transplantation.	Sem evidências adicionais
Jonas, 2002	Immunoglobulins in transplant medicine: Prevention and therapy of cytomegalovirus infections - An assessment	Não disponível na íntegra
Hodson, 2005	Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: A systematic review of randomised controlled trials	Sem evidências adicionais
Hodson, 2005	Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients.	Sem evidências adicionais
Kalil, 2005	Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients.	Sem evidências adicionais
Strippoli, 2006	Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients.	Tipo de intervenção
Singh, 2006	Antiviral drugs for cytomegalovirus in transplant recipients: Advantages of preemptive therapy	Tipo de estudo
Couchoud-Heyer, 2007	WITHDRAWN: Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents for solid organ transplantation.	Tipo de publicação
Sun, 2008	Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: A systematic review	Tipo de intervenção
Ljungman, 2008	Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT	Tipo de estudo
Hodson, 2008	Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients	Sem evidências adicionais
Kalil, 2009	Valganciclovir for cytomegalovirus prevention in solid organ transplant patients: An evidence-based reassessment of safety and efficacy	Tipo de estudo
Yahav, 2009	Antiviral prophylaxis in haematological patients: Systematic review and meta-analysis	Tipo de publicação
Yahav, 2009	Antiviral prophylaxis in haematological patients: Systematic review and meta-analysis	Sem evidências adicionais
Florescu, 2010	Is valganciclovir 450mg sufficient to prevent CMV disease after solid organ transplantation?	Tipo de publicação
Zhang, 2011	Preemptive *versus* prophylactic protocol to prevent cytomegalovirus infection after renal transplantation: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials	Tipo de intervenção
Kalil, 2012	Risk of cytomegalovirus disease in high-risk liver transplant recipients on valganciclovir prophylaxis: a systematic review and meta-analysis.	Tipo de estudo
Rawal, 2012	A Systematic Review and Meta-analysis of Prophylactic *versus* Pre-emptive Strategies for Preventing Cytomegalovirus Infection in Renal Transplant Recipients.	Tipo de intervenção
Mumtaz, 2013	Universal prophylaxis or pre-emptive therapy in the prevention of cytomegalovirus (CMV) disease after liver transplantation (LT): A systematic review and metaanalysis	Tipo de publicação
Hodson, 2013	Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients.	Sem evidências adicionais
Vaziri, 2014	Efficacy of valganciclovir and ganciclovir for cytomegalovirus disease in solid organ transplants: A Meta-Analysis	Tipo de estudo
Mumtaz, 2015	Universal prophylaxis or preemptive strategy for cytomegalovirus disease after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis	Tipo de intervenção
Potena, 2016	Treatment and prevention of cytomegalovirus infection in heart and lung transplantation: an update	Tipo de intervenção
Yang, 2017	Clinical outcomes with antiviral prophylaxis or preemptive therapy for cytomegalovirus disease after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis	Tipo de estudo

Gagelmann, 2018	Comparative efficacy and safety of different antiviral agents for cytomegalovirus prophylaxis after hematopoietic-cell transplantation: A systematic review and meta-analyses	Tipo de publicação
Wong, 2019	Systematic review of ganciclovir pharmacodynamics during the prevention of cytomegalovirus infection in adult solid organ transplant recipients.	Tipo de estudo
Gu, 2019	Prevention and treatment of cytomegalovirus after solid organ transplantation: A Bayesian network analysis	Tipo de publicação
Chatani, 2019	Ganciclovir based prophylaxis against cytomegalovirus viremia in pediatric renal transplant patients: A systematic review and meta-analysis	Tipo de publicação
Caskurlu, 2019	Comparison of universal prophylaxis and preemptive approach for cytomegalovirus associated outcome measures in renal transplant patients: A meta-analysis of available data	Tipo de intervenção
Chatani, 2019	GCV/VCVG prophylaxis against CMV DNAemia in pediatric renal transplant patients: A systematic review and meta-analysis	Tipo de estudo
Raval, 2020	Epidemiology Cytomegalovirus Infection/Disease in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review of Observational Studies	Tipo de publicação
Selby, 2021	A Systematic Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Toxicodynamics of Ganciclovir/Valganciclovir in Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant Patients.	Tipo de estudo
Raval, 2021	Epidemiology, risk factors, and outcomes associated with cytomegalovirus in adult kidney transplant recipients: A systematic literature review of real-world evidence	Tipo de intervenção
Ruenroengbun, 2021	Efficacy and safety of conventional antiviral agents in preventive strategies for cytomegalovirus infection after kidney transplantation: a systematic review and network meta-analysis	Sem evidências adicionais
Yadav, 2022	Antiviral prophylaxis or preemptive therapy for cytomegalovirus after liver transplantation?: A systematic review and meta-analysis	Tipo de intervenção
Kumar, 2023	A Systematic Review and Meta-analysis of Optimized CMV Preemptive Therapy and Antiviral Prophylaxis for CMV Disease Prevention in CMV High-Risk (D+R-) Kidney Transplant Recipients.	Tipo de estudo
Silva, 2023	Epidemiology, management, and burden of cytomegalovirus in solid organ transplant recipients in selected countries outside of Europe and North America: A systematic review	Tipo de intervenção
Oloruntoba-Sanders, 2023	Evaluation and management of post-transplant infections for the hepatologist	Tipo de estudo
Hardinger, 2024	Cytomegalovirus Treatment in Solid Organ Transplantation: An Update on Current Approaches	Tipo de estudo

APÊNDICE 2

Tempo de acompanhamento dos estudos individuais da revisão sistemática de Vernooij para o desfecho de mortalidade.

Estudo	Tipo de TOS	Tempo de acompanhamento
Ahsan et al. (1997)[63]	Rim	9 meses
Brennan et al. (1997)[63]	Rim	6 meses
Cohen et al. (1993)[90]	Fígado	18 meses
Conti et al. (1995)[60]	Rim	12 meses
Gane et al. (1997)[93]	Fígado	12 meses
Hibberd et al. (1995)[62]	Rim	6 meses
Macdonald et al. (1995)[91]	Coração	12 meses
Merigan et al. (1992)[88]	Coração	120 dias
Pouteil-Noble et al. (1996)[92]	Rim	6 meses
Rondeau et al. (1993)[89]	Rim	3 meses

Fonte: Elaboração própria.

Tempo de acompanhamento dos estudos individuais da revisão sistemática de Owers para o desfecho de mortalidade.

Estudo	Tipo de TOS	Tempo de acompanhamento
Sagedal et al. (2003)[86]	Rim	12 meses
Rayes et al. (2001)[84]	Fígado	4 meses

Fonte: Elaboração própria.

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

Valganciclovir e ganciclovir para profilaxia e tratamento de infecções por CMV em pacientes pós-transplantes

Julho de 2024

APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da incorporação dos medicamentos valganciclovir comprimido e ganciclovir intravenoso para o tratamento e a profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (CGSNT/DAET/SAES/MS). Esta avaliação econômica foi elaborada pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade do valganciclovir e do ganciclovir, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

CONFLITO DE INTERESSES

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

INTRODUÇÃO

Foram realizadas seis avaliações econômicas para responder às perguntas de pesquisas descritas anteriormente. Desta forma, foram conduzidas três análises de custo-efetividade (ACE) para estimar a razão de custo-efetividade incremental de ganciclovir intravenoso em comparação à ausência de tratamento para as indicações de profilaxia em TOS, profilaxia em TCTH e terapia preemptiva em TOS. Adicionalmente, foram conduzidas três análises de custo-minimização (ACM) com o objetivo de estimar as diferenças de custo, entre ganciclovir intravenoso e valganciclovir oral, para as indicações de profilaxia em TOS, profilaxia em TCTH e terapia preemptiva em TOS. Não foram conduzidas avaliações econômicas para a incorporação de terapia preemptiva com ganciclovir ou valganciclovir em indivíduos com TCTH, considerando que não foram identificadas evidências de eficácia, efetividade e segurança desta indicação.

Os desenhos dos estudos seguiram as recomendações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde[99]. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, estes relatos seguem o *reporting checklist CHEERS Task Force Report*[100] e os principais aspectos dos estudos foram sumarizados em Quadros.

As análises foram realizadas no *software* Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) e passaram por dupla checagem ao final.

Modelo das avaliações de custo-efetividade e racionais

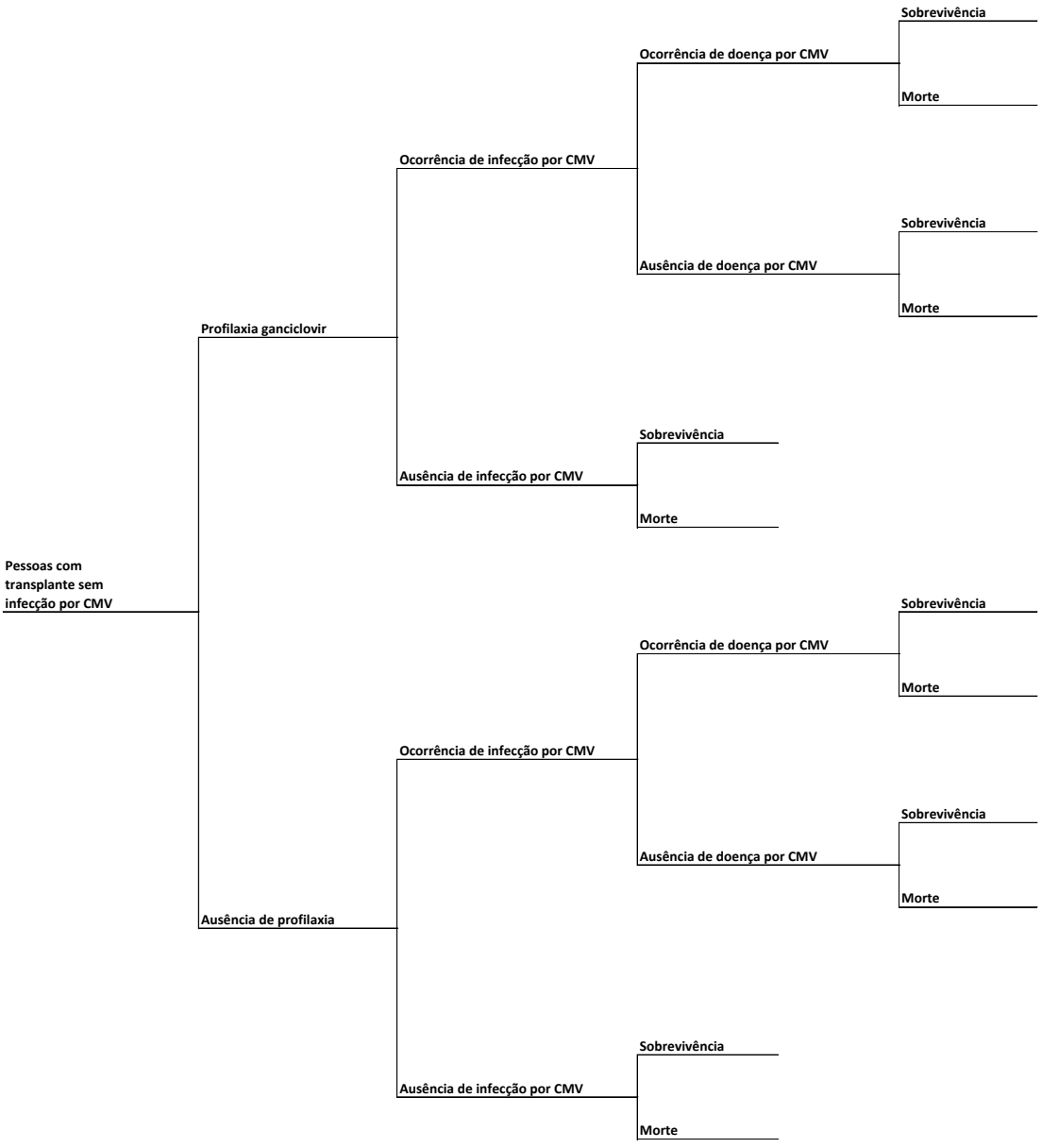
Foram conduzidas três ACE para estimar os benefícios da prevenção com ganciclovir intravenoso. Duas ACE foram elaboradas para avaliar a profilaxia, uma em indivíduos com TCTH e outra em indivíduos com TOS. Uma ACE foi elaborada para avaliar a terapia preemptiva em indivíduos com TOS.

Modelo de profilaxia em TCTH ou TOS

Indivíduos submetidos ao TCTH são imunocomprometidos para evitar a rejeição do enxerto, tornando-se mais suscetíveis a infecções oportunistas e suas complicações, como a infecção e doença por CMV[1]. A literatura indica que a infecção por CMV após o TCTH está associada a uma maior probabilidade de rejeição aguda, perda do enxerto, mortalidade e maiores despesas com atendimentos médicos e hospitalares[13]. Neste contexto, foi realizada uma avaliação econômica para estimar a custo-efetividade da **profilaxia com ganciclovir intravenoso em comparação à ausência de profilaxia na população com transplante sem infecção por CMV.**

Foi elaborado um modelo econômico do tipo árvore de decisão. O nó inicial considera indivíduos submetidos ao TCTH que não apresentam infecção por CMV. Os indivíduos foram simulados em dois grupos: um com profilaxia com ganciclovir intravenoso e outro sem profilaxia.

O desfecho primário de eficácia das intervenções foi a ocorrência de infecção por CMV. Indivíduos que apresentam infecção por CMV, compreendida como a detecção viral no organismo sem manifestação clínica e sintomas, são submetidos a terapia preemptiva no braço ganciclovir. Após a terapia preemptiva, os indivíduos podem evoluir para a ocorrência da doença por CMV ou ter a infecção controlada. As sobrevidas dos indivíduos que não apresentaram infecção por CMV, bem como a sobrevida dos que desenvolveram a doença por CMV e foram submetidos à terapia preemptiva, foram incluídas no modelo econômico. Na ausência de profilaxia, não foi considerado o uso de ganciclovir intravenoso na presença de infecção ou doença por CMV. O modelo apresenta como resultado da ACE, a razão de custo efetividade incremental (RCEI) por morte evitada em um ano (Figura 5).



Fonte: Elaboração própria.

Figura 5. Modelo de árvore de decisão para a profilaxia

Modelo de terapia preemptiva em TCTH e TOS

A terapia preemptiva é uma intervenção terapêutica de prevenção à doença por CMV, prescrita quando os indivíduos submetidos ao transplante apresentam aumento da carga viral no organismo, sem manifestações clínicas. Neste contexto, foi conduzida uma avaliação econômica para estimar a custo-efetividade da **terapia preemptiva com ganciclovir em comparação à ausência de terapia preemptiva na população com transplante e infecção por CMV.**

O desfecho primário de eficácia das intervenções foi a ocorrência da doença por CMV. Indivíduos com infecção por CMV, definida como a detecção viral no organismo sem sintomas clínicos, são submetidos a terapia preemptiva. Após o uso da terapia, eles podem evoluir para a doença por CMV ou controlar a infecção. Na ausência de terapia preemptiva, não foi considerado o uso de ganciclovir intravenoso na presença de infecção ou doença por CMV. A sobrevida dos indivíduos submetidos à terapia preemptiva foi incluída no modelo econômico. O modelo apresenta como resultado da ACE, a RCEI por morte evitada em um ano (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Fonte: Elaboração própria.

Figura 6. Modelo de árvore de decisão para a terapia preemptiva

MÉTODOS

Profilaxia em TCTH

Análise de custo-efetividade: ganciclovir intravenoso comparado à ausência de profilaxia

Foi conduzida uma ACE para estimar a relação de custos e desfechos da profilaxia com ganciclovir intravenoso comparado à ausência de profilaxia, para a prevenção da infecção e doença por CMV, em pessoas submetidas ao TCTH. O modelo econômico adotado foi uma árvore de decisão, apresentada na Figura 5. Considerando o objetivo da profilaxia, a eficácia incorporada ao modelo foi o desfecho de ocorrência de infecção por CMV. A ACE também considerou a ocorrência de doença por CMV e as mortes evitadas. O resultado da avaliação expressa a RCEI por morte evitada em um ano.

O Quadro 28. Características do modelo de avaliação de custo-efetividade para profilaxia em TCTH sumariza as principais características do modelo elaborado.

Quadro 28. Características do modelo de avaliação de custo-efetividade para profilaxia em TCTH

População-alvo	Indivíduos submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Profilaxia com ganciclovir sódico 1mg/ml solução para infusão em bolsa (250ml)
Comparador	Ausência de profilaxia
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Morte evitada
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística

Fonte: Elaboração própria.

População-alvo

A população deste modelo é compreendida por indivíduos submetidos ao TCTH. As características da população desta avaliação foram extraídas dos ECRs reportado por Goodrich et al., 1993[53], Winston et al., 1993[50], Diaz et al., 2020[101] e Conti et al., 1995[102]. Estes estudos foram conduzidos em indivíduos adultos e pediátricos submetidos ao TCTH. Estes estudos foram identificados durante a revisão de literatura sobre a eficácia e segurança da profilaxia com ganciclovir, apresentado no Quadro 20. Caracterização dos estudos incluídos..

Perspectiva

O modelo foi elaborado sob a perspectiva do SUS. Os custos foram com base no Banco de Preços em Saúde (BPS) e no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP [47]).

Neste modelo, não foi aplicado o fator de correção de 2,8 vezes sobre os preços estabelecidos pelo SIGTAP, discutido no âmbito da Rebrats[103]. Todavia, o fator foi considerado nas análises de sensibilidade.

Intervenção

A intervenção é a profilaxia com ganciclovir sódico 1mg/ml, na forma farmacêutica de solução para infusão em bolsa (250ml). Para esta análise, assumiu-se a posologia de fase de indução e fase de manutenção, ambas descritas em bula[104]. O esquema posológico da fase de indução é de 5mg/kg, duas vezes ao dia, durante 7 a 14 dias[104]. O esquema posológico da fase de manutenção é de 5mg/kg, uma vez ao dia, sem duração estipulada em bula[104]. A duração média da profilaxia foi estimada em 100 dias, conforme descrito nos estudos de Goodrich, et al. (1993)[53] e Winston, et al. (1993)[50]. Para este modelo, foi adotado o cálculo de dose para uma pessoa com peso médio de 70 kg.

Comparadores

O comparador desta análise é a ausência de profilaxia. Devido à ausência de profilaxia disponível na Rename para esta população, o modelo considerou os resultados da eficácia de placebo.

Horizonte temporal e taxa de desconto

O modelo foi construído com horizonte temporal de um ano. Considerando o curto horizonte temporal, não foram aplicadas taxas de desconto para custos e desfechos.

Desfechos em saúde

Os desfechos finais desta análise foram as mortes evitadas em um ano e os custos médicos diretos totais.

Foram considerados como desfechos de eficácia a ocorrência da infecção por CMV, o desenvolvimento subsequente da doença por CMV em indivíduos infectados e a porcentagem de mortes evitadas em um ano. A escolha desses desfechos justifica-se pela avaliação da profilaxia com ganciclovir em indivíduos submetidos ao TCTH, cujo objetivo é reduzir a ocorrência da infecção por CMV e suas consequências clínicas. A mortalidade associada à infecção e à doença por CMV também foi incorporada à avaliação, permitindo a comparação da porcentagem de mortes evitadas em um ano entre os indivíduos que realizam profilaxia com ganciclovir e aqueles que não são submetidos à profilaxia.

As probabilidades dos desfechos clínicos adotadas no modelo econômico estão apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13. Desfechos clínicos utilizados na avaliação de profilaxia em TCTH

Parâmetro	Valor	Referência
Prob. infecção por CMV com ganciclovir	11,50%	Goodrich et al., 1993[53] e Winston et al., 1993[50]
Prob. infecção por CMV sem ganciclovir	50,50%	Goodrich et al., 1993[53] e Winston et al., 1993[50]
Prob. doença por CMV após infecção com tratamento	9,09%	Conti et al., 1995[60]
Prob. doença por CMV após infecção sem tratamento	32,00%	Goodrich et al., 1993[53]
Mortalidade com doença de CMV com tratamento (1 ano)	12,90%	Goodrich et al., 1993[53]
Mortalidade sem doença de CMV com tratamento (1 ano)	18,18%	Diaz et al., 2020[101]
Mortalidade com doença de CMV sem tratamento (1 ano)	12,90%	Goodrich et al., 1993[53]
Mortalidade sem doença de CMV sem tratamento (1 ano)	12,90%	Goodrich et al., 1993[53]
Mortalidade sem infecção por CMV com tratamento (1 ano)	18,18%	Diaz et al., 2020[101]
Mortalidade sem infecção por CMV sem tratamento (1 ano)	12,90%	Goodrich et al., 1993[53]

Legenda: CMV= citomegalovírus.
Fonte: Elaboração própria.

Estimativa de recursos e custos

Foram incluídos os custos médicos diretos relacionados à aquisição e administração dos medicamentos. O custo de aquisição do ganciclovir para infusão em bolsa de 250 mL foi extraído pela média ponderada disponível no BPS na busca do dia 08/05/2024. O esquema posológico e a duração da profilaxia foram definidos com base na bula do ganciclovir[37] e nos estudos reportados por Goodrich et al., 1993[53] e Winston et al., 1993[50]. O esquema posológico e a duração da terapia preemptiva foram definidos com base na bula do ganciclovir[33] e no estudo reportado por Chawla et al., 2011[98]. O esquema posológico e a duração do tratamento da doença por CMV foram definidos com base na bula do ganciclovir[37] e no estudo reportado por Asberg, 2007[76]. Os custos relacionados à internação necessária durante a fase de indução e os custos relacionados à administração durante a fase de manutenção da profilaxia foram com base no SIGTAP [47]. Os custos aplicados no modelo são apresentados no Quadro 29. Custos aplicados no modelo de profilaxia em TCTH. O custo final da profilaxia e da terapia preemptiva são apresentados no Quadro 6 e no

Quadro 7.

Quadro 29. Custos aplicados no modelo de profilaxia em TCTH

Parâmetro	Valor	Referência
Preço ganciclovir (bolsa 250 mL)	R$ 80,57	BPS[105]
Tempo indução ganciclovir em dias (profilaxia ou preemptivo)	11,00	Bula[37]
Tempo indução ganciclovir em dias (tratamento)	18,00	Bula[37]
Tempo manutenção ganciclovir em dias (profilaxia)	89,00	Goodrich et al., 1993[53] e Winston et al., 1993[50].
Tempo manutenção ganciclovir em dias (preemptivo)	21,00	Chawla et al., 2011[98].
Tempo manutenção ganciclovir em dias (tratamento)	31,00	Asberg et al., 2007[76].
Custo diário internação	23,00	SIGTAP [47]
Custo diário administração	0,63	SIGTAP [47]

Fonte: Elaboração própria.

Foram considerados os custos da terapia preemptiva para o percentual de indivíduos que manifestam a infecção por CMV após a profilaxia com ganciclovir intravenoso. Também foram considerados os custos do tratamento para o percentual de indivíduos que manifestam a doença por CMV após a terapia preemptiva.

O tratamento da doença por CMV com ganciclovir ou com valganciclovir não está previsto em bula e não foram encontradas evidências que os medicamentos sejam mais eficazes, efetivos e seguros comparados à ausência de tratamento[37]. No entanto, o custo do tratamento com ganciclovir foi estimado considerando a prática clínica e se baseando no esquema posológico do ECR comparativo entre ganciclovir e valganciclovir descrito por Asberg et al. (2007)[76]. Os custos do tratamento consideram os custos de internação na fase de indução e custos de administração na fase de manutenção (Quadro 30. Custos para tratamento da doença por CMV com ganciclovir).

Quadro 30. Custos para tratamento da doença por CMV com ganciclovir

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 da profilaxia com ganciclovir		R$ 11.229,91

Fonte: Elaboração própria.

Moeda, data de preços e conversões

Os preços e custos descritos foram apresentados em Real (R$). As consultas para obtenção dos custos foram realizadas em maio de 2024. Não foram realizadas conversões de moeda.

Premissas do modelo

Foi necessário adotar algumas premissas para viabilizar a avaliação econômica. Diante da ausência de evidências, adotou-se os seguintes pressupostos:

- A eficácia da profilaxia, quanto à probabilidade de infecção por CMV no grupo ganciclovir e no grupo placebo, em pacientes submetidos ao TCTH é igual à eficácia observada nos pacientes submetidos ao transplante alogênico de medula óssea. A premissa que generaliza a eficácia é descrita em Goodrich et al., 1993[53] e em Winston et al., 1993[50].
- Todos os indivíduos que apresentam infecção por CMV são submetidos à terapia preemptiva no braço intervenção
- O custo da terapia preemptiva para os indivíduos que vão à óbito corresponde à metade do custo dos indivíduos que sobrevivem. A premissa supõe que os indivíduos falecem na metade do curso da terapia preemptiva, resultado em custo equivalente a 50% dos que completam a terapia preemptiva.

Análise de sensibilidade

Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística univariada (DSA) e análise de sensibilidade multivariada (PSA). Ambas as análises consideraram os parâmetros descritos na Tabela 14, sendo que os intervalos de variação dos parâmetros foram definidos pelos valores mínimos e máximos identificados nas referências consultadas. Quando o intervalo não estava disponível, foi assumida uma variação padrão de 20%. Os resultados da DSA são apresentados em gráfico de tornado e os resultados da PSA são apresentados em gráfico de dispersão.

Tabela 14. Parâmetros variados nas análises de sensibilidade de profilaxia em TCTH

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior	Referência limite mínimo e máximo
Prob infecção por CMV com ganciclovir	0,0920	0,138	*
Prob infecção por CMV sem ganciclovir	0,4040	0,606	*
Prob doença por CMV após infecção com tratamento	0,0727	0,109	*
Prob doença por CMV após infecção sem tratamento	0,2560	0,384	*
Mortalidade com doença de CMV com tratamento (1 ano)	0,1032	0,155	*
Mortalidade sem doença de CMV com tratamento (1 ano)	0,1454	0,218	*
Mortalidade com doença de CMV sem tratamento (1 ano)	0,1032	0,155	*
Mortalidade sem doença de CMV sem tratamento (1 ano)	0,1032	0,155	*
Mortalidade sem infecção por CMV com tratamento (1 ano)	0,1745	0,189	Diaz et al., 2020
Mortalidade sem infecção por CMV sem tratamento (1 ano)	0,1032	0,1535	*

Preço ganciclovir (bolsa 250mg)	77,3472	83,793	BPS
Peso paciente	31,5500	84,000	OMS[a 106]
Tempo indução ganciclovir (profilaxia ou preemptivo)	7,0000	14,000	Bula[37]
Tempo indução ganciclovir (tratamento)	14,0000	21,000	Bula[37]
Tempo manutenção ganciclovir (profilaxia)	85,4400	92,560	*
Tempo manutenção ganciclovir (preemptivo)	20,1600	21,840	*
Tempo manutenção ganciclovir (tratamento)	29,7600	32,240	*
Custo diário internação	18,4000	27,600	*
Fator de correção custos	1,000	2,800	

a. Média da população brasileira adulta e média da população pediátrica de 10 anos da OMS.
Legenda: CMV= citomegalovírus; BPS= Banco de Preços em Saúde; SIGTAP= Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.
*Adotada variação de 20%.
Fonte: Elaboração própria.

Seguindo as diretrizes de boas práticas de modelagem, foi realizada validação interna dos dados por meio de análises em duplicata para assegurar que todas as equações foram descritas corretamente.

Análise de custo-minimização: valganciclovir oral comparado ao ganciclovir intravenoso

Para realizar uma análise comparativa entre os custos da profilaxia com valganciclovir oral e com ganciclovir intravenoso, foi conduzida uma avaliação econômica do tipo custo-minimização (ACM). Na busca de evidências na literatura, conduzida pela pergunta estruturada do PTC, não foram encontrados resultados que comparassem valganciclovir com a ausência de profilaxia. Dessa forma, a construção do modelo envolveu uma busca complementar com objetivo de encontrar evidências adicionais. Como resultado desta busca, foram identificados estudos comparativos entre os dois medicamentos que mostraram a mesma eficácia para a terapia preemptiva, profilaxia e tratamento da doença por CMV[76,85,97,98]. O Quadro 31. Características do modelo de ACM para profilaxia em TCTH apresenta as características do modelo conduzido.

Quadro 31. Características do modelo de ACM para profilaxia em TCTH

População-alvo	Indivíduos submetidos a transplante de células tronco-hematopoiéticas
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Profilaxia com ganciclovir sódico 1mg/ml solução para infusão em bolsa (250ml)
Comparador	Valganciclovir 450 mg comprimido
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica

Medidas de efetividade	Morte evitada
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Análise de custo-minimização
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada

Fonte: Elaboração própria.

População-alvo

A população deste modelo é compreendida por indivíduos submetidos ao TCTH. As características da população desta avaliação foram extraídas dos ECRs reportado por Goodrich et al., 1993[53] e Winston et al., 1993[50]. Estes ECRs foram conduzidos em indivíduos adultos e pediátricos submetidos a transplante de TCTH alogênico, com idades a partir de 4 anos e média de 34 anos.

Perspectiva

A avaliação foi realizada sob a perspectiva do SUS. Os custos foram extraídos do BPS e do SIGTAP[47].

Intervenção

O medicamento avaliado é o ganciclovir intravenoso 1 mg/mL, apresentação de bolsa de 250 mL.

Comparadores

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

Horizonte temporal

O horizonte temporal selecionado foi em um ano de profilaxia.

Taxa de desconto

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

Estimativa de recursos e custos

Os custos diretos associados à utilização dos medicamentos foram contemplados nesta análise. Os esquemas posológicos do ganciclovir foram calculados levando em consideração o peso médio de um paciente de 70 kg. Os custos

dos medicamentos foram obtidos diretamente da média ponderada no BPS e os custos de internação e administração no SIGTAP [47]. O fator de correção 2,8 foi aplicado aos valores do SIGTAP somente na análise de sensibilidade[103]

A profilaxia por CMV é dividida em duas partes, indução e manutenção. Conforme a bula do medicamento, o ganciclovir é utilizado para indução da prevenção na posologia de 5 mg/kg duas vezes ao dia de 7 a 14 dias[37] (Tabela 15). Da mesma forma feita na ACE, foi assumido um valor médio entre este intervalo para o cálculo. O período de manutenção é realizado em até 100 dias após transplante[50,53], administrando o ganciclovir 5 mg/kg uma vez ao dia. No caso do valganciclovir, é administrado na profilaxia na posologia de 900 mg por aproximadamente 180 dias uma vez ao dia[107] (Tabela 16).

Tabela 15. Custo de tratamento com ganciclovir para profilaxia em TCTH

Parâmetro	Quantidade	Frequência	Custo unitário	Custo total	Referência
Ganciclovir 5 mg/kg/BID/ (bolsa 250mL) - indução	2	11 dias	R$ 80,57	R$ 3545,08	BPS[105]
Ganciclovir 5 mg/kg/dia (bolsa 250mL) - MID manutenção	2	89 dias	R$ 80,57	R$ 14341,46	BPS[105]
Peso paciente (kg)	70	-	-	-	OMS[106]
Internação hospitalar	1	11	R$ 23,00	R$ 253,00	SIGTAP[47]
Administração de medicamento	1	89	R$0,63	R$ 56,07	SIGTAP[47]
	Total			**R$ 18.195,61**	

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

Tabela 16. Custo de tratamento com valganciclovir para profilaxia em TCTH

Parâmetro	Quantidade	Frequência	Custo unitário	Custo total	Referência
Valganciclovir 450mg	2	180 dias	R$119,11	R$ 3545,08	BPS[105]
Total				**R$ 42.879,60**	

Legenda: BPS= Banco de Preços em Saúde
Fonte: Elaboração própria.

Modelo econômico

A ACM foi realizada através da mensuração dos custos com o tratamento com os respectivos medicamentos. Foram considerados os custos médicos diretos associados com a profilaxia para CMV em indivíduos submetidos ao TCTH.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística foi realizada, onde foram variados os parâmetros com maiores incertezas e influências sobre o modelo. Os resultados dessa análise são apresentados em um gráfico de tornado. Devido à falta de intervalos de confiança na literatura para os parâmetros avaliados, os valores mínimos e máximos utilizados na análise

correspondem a uma variação de 20% (Tabela 17). Além disso, foi aplicado um fator de correção de custos de 2,8 para ajustar os valores obtidos pelo SIGTAP[103].

Tabela 17. Parâmetros da análise de sensibilidade para profilaxia em TCTH

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo	Referência limite mínimo e máximo
Fator de correção custos	1	1	2,8	Ministério da Saúde[103]
Peso paciente (kg)	70	31,55	84	OMS[a 106]
Tempo indução ganciclovir (dias)	11	7	14	Bula[37]
Tempo manutenção com ganciclovir (dias)	89	71,2	106,8	Goodrich et al., 1993[53] e Winston et al., 1993[50]
Custo ganciclovir unitário	R$ 80,57	R$ 34,456	R$ 96,684	BPS[105]
Custo diária internação	R$ 23,00	R$18,4	R$ 27,6	SIGTAP[47]
Custo diário administração	R$0,63	R$0,504	R$0,756	SIGTAP[47]
Tempo profilaxia valganciclovir (dias)	180	144	216	Boeckh et al., 2015[107]
Custo valganciclovir unitário	R$119,11	R$ 95,288	R$142,932	BPS[105]

a. Média da população brasileira adulta e média da população pediátrica de 10 anos da OMS[106]
Legenda: OMS= Organização mundial de saúde**;** BPS= Banco de Preços em Saúde; SIGTAP= Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.
Fonte: Elaboração própria.

Profilaxia em TOS

Análise de custo-efetividade: ganciclovir intravenoso comparado à ausência de profilaxia

Uma ACE foi conduzida para estimar a relação de custos e desfechos da profilaxia, com ganciclovir comparado à ausência de profilaxia, para a prevenção da infecção e doença por CMV, em pessoas submetidas a TOS. O modelo econômico adotado foi uma árvore de decisão, apresentada na Figura 5. Considerando o objetivo da profilaxia, a eficácia incorporada ao modelo foi o desfecho de ocorrência de infecção por CMV. A ACE também considerou a ocorrência de doença por CMV e a porcentagem de mortes evitadas. O resultado da avaliação expressa a RCEI por morte evitada em um ano.

O Quadro 32. Características do modelo de ACE para profilaxia em TOS sumariza as principais características do modelo elaborado.

Quadro 32. Características do modelo de ACE para profilaxia em TOS

População-alvo	Indivíduos submetidos a transplante de órgãos sólidos
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)

Intervenção	Profilaxia com ganciclovir sódico 1mg/ml solução para infusão em bolsa (250ml)
Comparador	Ausência de profilaxia
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Morte evitada
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística

Fonte: Elaboração própria.

População-alvo

A população deste modelo é compreendida por indivíduos submetidos ao TOS. As características da população desta avaliação foram extraídas do ECR reportado por Cohen et al., 1993[90], o qual foi conduzido em indivíduos adultos submetidos a transplante de fígado, com idade média de 45 anos. Este estudo foi identificado durante a revisão de literatura sobre eficácia e segurança da profilaxia com ganciclovir, apresentado no Quadro 20. Caracterização dos estudos incluídos..

Perspectiva

O modelo foi elaborado sob a perspectiva do SUS. Os custos foram com base no BPS e no SIGTAP [47].

Neste modelo, não foi aplicado o fator de correção de 2,8 vezes sobre os preços estabelecidos pelo SIGTAP, discutido no âmbito da Rebrats[103]. Todavia, o fator foi considerado nas análises de sensibilidade.

Intervenção

A intervenção é a profilaxia com ganciclovir sódico 1 mg/mL, na forma farmacêutica de solução para infusão em bolsa (250 mL). Para esta análise, assumiu-se a posologia de fase de indução e fase de manutenção, ambas descritas em bula[37]. O esquema posológico da fase de indução é de 5 mg/kg, duas vezes ao dia, durante 7 a 14 dias. O esquema posológico da fase de manutenção é de 5 mg/kg, uma vez ao dia, sem duração estipulada em bula. A duração média da profilaxia foi estimada em 100 dias, conforme descrito nos estudos de Goodrich, et al.,1993[53] e Winston, et al.,1993[50]. Para este modelo, foi adotado o cálculo de dose para uma pessoa com peso médio de 70 kg.

Comparadores

O comparador desta análise é a ausência de profilaxia. Devido à ausência de profilaxia disponível na Rename para esta população, o modelo considerou os resultados da eficácia de placebo.

Horizonte temporal e taxa de desconto

O modelo foi construído com horizonte temporal de um ano. Considerando o curto horizonte temporal, não foram aplicadas taxas de desconto para custos e desfechos.

Desfechos de saúde

Os desfechos finais desta análise foram a porcentagem de mortes evitadas em um ano e os custos médicos diretos totais.

Foram considerados como desfechos de eficácia a ocorrência da infecção por CMV, o desenvolvimento subsequente da doença por CMV em indivíduos infectados e a porcentagem de mortes evitadas em um ano. A escolha desses desfechos justifica-se pela avaliação da profilaxia com ganciclovir em indivíduos submetidos ao TOS, cujo objetivo é reduzir a ocorrência da infecção por CMV e suas consequências clínicas. A mortalidade associada à infecção e à doença por CMV também foi incorporada à avaliação, permitindo a comparação da porcentagem de mortes evitadas entre os indivíduos que realizam profilaxia com ganciclovir e aqueles que não são submetidos à profilaxia. O valor de mortalidade sem doença por CMV e sem infecção por CMV adotado na ACE são equivalentes, pois o estudo de Felipe e colaboradores de 2017 apresenta dados brasileiros de uma população geral com infecção e doença por CMV[108].

As probabilidades dos desfechos clínicos adotadas no modelo econômico estão apresentadas na Tabela 18.

Tabela 18. Desfechos clínicos utilizados na avaliação de profilaxia em TOS

Parâmetro	Valor	Referência
Prob infecção por CMV com ganciclovir	44,44%	Cohen et al., 1993[90]
Prob infecção por CMV sem ganciclovir	75,00%	Cohen et al., 1993[90]
Prob doença por CMV após infecção	9,09%	Conti et al., 1995[60]
Mortalidade com doença de CMV (1 ano) (com tratamento)	4,10%	Hakimi et al., 2017[13]
Mortalidade sem doença de CMV (1 ano) (com tratamento)	0,96%	Hakimi et al., 2017[13]
Mortalidade sem doença de CMV (1 ano) (sem tratamento)	0,96%	Hakimi et al., 2017[13]
Mortalidade sem infecção por CMV (1 ano) (com tratamento)	4,00%	Felipe et al., 2017[108]

Fonte: Elaboração própria.

Estimativa de recursos e custos

Foram incluídos os custos médicos diretos relacionados à aquisição e administração dos medicamentos. O custo de aquisição do ganciclovir para infusão em bolsa de 250 mL foi extraído do BPS[105]. O esquema posológico e a duração da profilaxia foram definidos com base na bula do ganciclovir[37] e nos estudos reportados por Goodrich et al.,1993[53] e Winston et al., 1993[50]. O esquema posológico e a duração da terapia preemptiva foram definidos com base na bula do ganciclovir[37] e no estudo reportado por Chawla et al., 2011[98]. O esquema posológico e a duração do tratamento da doença por CMV foram definidos com base na bula do ganciclovir[37] e no estudo reportado por Asberg et al., 2007[76]. Os custos relacionados à internação necessária durante a fase de indução e os custos relacionados à administração durante a fase de manutenção da profilaxia foram com base no SIGTAP[47]. Os custos aplicados no modelo são apresentados no Quadro 29. Custos aplicados no modelo de profilaxia em TCTH. O custo final da profilaxia e da terapia preemptiva são apresentados no Quadro 6 e no

Quadro 7.

Foram considerados os custos da terapia preemptiva para o percentual de indivíduos que manifestam a infecção por CMV após a profilaxia no braço em uso de ganciclovir intravenoso. Também foram considerados os custos do tratamento para o percentual de indivíduos que manifestam a doença por CMV após a terapia preemptiva.

O tratamento da doença por CMV com ganciclovir ou com valganciclovir não está previsto em bula e não foram encontradas evidências que os medicamentos sejam mais eficazes, efetivos e seguros comparados à ausência de tratamento[37]. Desta forma, o pressuposto para estimar o custo do tratamento com ganciclovir considerou a prática clínica e os esquemas posológicos do ECR comparativo conduzido por Asberg et al., 2007[76]. Os custos do tratamento consideram os custos de internação na fase de indução e custos de administração na fase de manutenção (Quadro 30. Custos para tratamento da doença por CMV com ganciclovir).

Moeda, data de preços e conversões

Os preços e custos descritos foram apresentados em Real (R$). As consultas para obtenção dos custos foram realizadas em maio de 2024. Não foram realizadas conversões de moeda.

Premissas

Foi necessário adotar algumas premissas para viabilizar a avaliação econômica. Diante da ausência de evidências, adotou-se os seguintes pressupostos:

- A eficácia da profilaxia em pacientes submetidos ao TOS, sem restrição quanto ao órgão transplantado, é igual à eficácia observada nos pacientes submetidos ao transplante de fígado. A premissa para generalizar a eficácia foi descrita por Cohen et al.,1993.
- O esquema posológico da profilaxia e da terapia preemptiva na população com TOS é igual ao esquema posológico prescrito para a população com TCTH. Foi necessário adotar esta premissa considerando a ausência de evidências sobre o tempo de duração da fase de manutenção em indivíduos com TOS.
- Todos os indivíduos que apresentam infecção por CMV são submetidos à terapia preemptiva no braço intervenção.
- O custo da terapia preemptiva para os indivíduos que vão à óbito corresponde à metade do custo dos indivíduos que sobrevivem. A premissa supõe que os indivíduos falecem na metade do curso da terapia preemptiva, resultado em custo equivalente a 50% dos que completam a terapia preemptiva.
- Na ausência de dados acerca da mortalidade na ausência de infecção por CMV em indivíduos sem tratamento, foi considerado, para o braço comparador, as mesmas probabilidades de óbitos dos indivíduos tratados. Esta premissa foi adotada considerando os resultados das evidências clínicas relatadas nas revisões sistemáticas conduzidas por Raval et al., 2021[55] e Vernooij et al., 2024[56], que não encontraram diferença de mortalidade comparando a profilaxia com ganciclovir intravenoso versus a ausência de tratamento em 12 meses de acompanhamento.

Análise de sensibilidade

Foram conduzidas análise de sensibilidade DSA e análise de sensibilidade PSA. Ambas as análises consideraram os parâmetros descritos no Quadro 33. Parâmetros variados nas análises de sensibilidade de profilaxia em TOS, sendo que os intervalos de variação dos parâmetros foram definidos pelos valores mínimos e máximos identificados nas referências consultadas. Quando o intervalo não estava disponível, foi assumida uma variação padrão de 20%. Os resultados da DSA são apresentados em gráfico de tornado e os resultados da PSA são apresentados em gráfico de dispersão.

Quadro 33. Parâmetros variados nas análises de sensibilidade de profilaxia em TOS

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior	Referência limite mínimo e máximo
Prob. infecção por CMV com ganciclovir	0,3556	0,533	*
Prob. infecção por CMV sem ganciclovir	0,6000	0,900	*
Prob. doença por CMV após infecção com tratamento	0,0727	0,109	*
Prob. doença por CMV após infecção sem tratamento)	0,4480	0,672	*

Mortalidade com doença de CMV com tratamento (1 ano)	0,0328	0,049	*
Mortalidade SEM doença de CMV (1 ano)	0,0077	0,012	*
Preço ganciclovir (bolsa 250mg)	64,4560	96,684	*
Peso paciente	31,5500	84,0000	OMS[106]
Tempo indução ganciclovir (profilaxia ou preemptivo)	7,0000	14,0000	Bula[37]
Tempo indução ganciclovir (tratamento)	14,0000	21,0000	Bula[37]
Tempo manutenção ganciclovir (profilaxia)	71,2000	106,800	*
Tempo manutenção ganciclovir (preemptivo)	16,8000	25,200	*
Tempo manutenção ganciclovir (tratamento)	24,8000	37,200	*
Custo diário internação	18,4000	27,600	*
Custo diário administração	0,5040	0,756	*
Fator de correção custos	1,0000	2,800	Ministério da Saúde[103]

a. Média da população brasileira adulta e média da população pediátrica de 10 anos da OMS[106]
Legenda: OMS= Organização mundial de saúde**.**
*Adotada variação de 20%.
Fonte: Elaboração própria.

Seguindo as diretrizes de boas práticas de modelagem, foi realizada validação interna dos dados por meio de análises em duplicata para assegurar que todas as equações foram descritas corretamente.

Análise de custo-minimização: valganciclovir oral comparado ao ganciclovir intravenoso

Valganciclovir é um pró-farmaco do ganciclovir. Neste modelo considerou-se que valganciclovir oral e ganciclovir intravenoso são medicamentos que apresentam a mesma eficácia e segurança. Assim, foi realizada uma ACM com objetivo de comparar a profilaxia em receptores de TOS utilizando ganciclovir intravenoso e valganciclovir oral. As características do modelo estão apresentadas no

Quadro **34.** Características do modelo de ACM para profilaxia em TOS.

Quadro 34. Características do modelo de ACM para profilaxia em TOS

População-alvo	Indivíduos submetidos a transplante de órgãos sólidos
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Profilaxia com ganciclovir sódico 1mg/ml solução para infusão em bolsa (250ml)
Comparador	Valganciclovir 450 mg comprimido
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica

Medidas de efetividade	Morte evitada
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Análise de custo-minimização
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada

Fonte: Elaboração própria.

População-alvo

A população deste modelo é compreendida por indivíduos que foram submetidos ao TOS e receberam profilaxia para CMV.

Perspectiva

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

Intervenção

O medicamento avaliado é o ganciclovir intravenoso 1 mg/mL, apresentação de bolsa de 250 mL.

Comparadores

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

Horizonte temporal

O horizonte temporal selecionado foi em um ano de profilaxia.

Taxa de desconto

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

Estimativa de recursos e custos

Os custos diretos associados à utilização dos medicamentos foram contemplados nesta análise. Os esquemas posológicos do ganciclovir foram calculados levando em consideração o peso médio de um paciente de 70 kg. Os custos dos medicamentos foram obtidos diretamente no BPS e os custos de internação e administração no SIGTAP [47]. O fator de correção 2,8 foi aplicado aos valores do SIGTAP somente na análise de sensibilidade[103]

A profilaxia por CMV é dividida em duas partes, indução e manutenção. Conforme a bula do medicamento, o ganciclovir é utilizado para indução da prevenção na posologia de 5 mg/kg duas vezes ao dia de 7 a 14 dias[37] (Tabela 19). Da mesma forma feita na ACE, foi assumido um valor médio entre este intervalo para o cálculo. O período de manutenção é realizado em até 100 dias após transplante, administrando o ganciclovir 5 mg/kg uma vez ao dia[50,53]. Nessa análise também foram considerados dois cenários para a profilaxia com o valganciclovir, conforme apresentado na bula[37]. Em receptores de transplante renal, a profilaxia deve ser iniciada até o 10º dia após o transplante e mantido até o 200º dia pós-transplante, a

Tabela 20 apresenta os custos para a população de TOS renal, em que o valganciclovir é administrado na profilaxia na posologia de 900 mg. Para os receptores de outros órgãos sólidos, a Tabela 21 apresenta os valores imputados no cálculo de custos e o que difere do modelo anterior é somente o tempo da profilaxia para receptores de TOS não renal que iniciam a profilaxia até o 10º dia após o transplante, mas mantém até o 100º dia pós-transplante.

Tabela 19. Custos do ganciclovir para profilaxia em TOS renal e não renal

Parâmetro	Quantidade	Frequência	Custo unitário	Custo total	Referência
Ganciclovir 5 mg/kg/BID/ (bolsa 250mL) - indução	2	11 dias	R$ 80,57	R$ 3545,08	BPS[105]
Ganciclovir 5 mg/kg/dia (bolsa 250mL) - MID manutenção	2	89 dias	R$ 80,57	R$14341,46	BPS[105]
Peso paciente (kg)	70	-	-	-	OMS[106]
Internação hospitalar	1	11	R$ 23,00	R$ 253,00	SIGTAP[a 47]
Administração de medicamento	1	89	R$0,63	R$ 56,07	SIGTAP[47]
Total				**R$ 18.195,61**	

a. Custo médio de internação no SIGTAP.
Legenda: OMS= Organização mundial de saúde**;** BPS= Banco de Preços em Saúde; SIGTAP= Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.
Fonte: Elaboração própria.

Tabela 20. Custos do valganciclovir para profilaxia em TOS renal

Parâmetro	Quantidade	Frequência	Custo unitário	Custo total	Referência
Valganciclovir 450mg	2	190 dias	R$119,11	R$ 45.261,80	BPS[105]

Total				**R$ 45.261,80**	

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 21. Custos do valganciclovir para profilaxia em TOS não renal

Parâmetro	Quantidade	Frequência	Custo unitário	Custo total	Referência
Valganciclovir 450mg	2	90 dias	R$119,11	R$ 21.439,8	BPS[105]
Total				**R$ 21.439,8**	

Fonte: Elaboração própria.

Modelo econômico

A ACM foi realizada através do levantamento de custos, considerando os custos médicos diretos associados com a profilaxia para CMV em indivíduos submetidos ao TOS.

Premissas

Para o valganciclovir oral, não foram encontradas limitações relevantes, uma vez que os dados foram retirados da bula do medicamento para a mesma população em evidência, TOS[37]. O valganciclovir necessita de administração oral, o que pode simplificar os custos, uma vez que não precisaria de internações e administrações ambulatoriais. A bula do medicamento define como prevenção o uso do medicamento em até 10 dias após o transplante[41]. Neste Relatório consideramos prevenção como profilaxia por CMV devido a recomendação da utilização do medicamento em até 10 dias após o transplante[41].

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade DSA foi realizada, onde foram variados os parâmetros com maiores incertezas e influências sobre o modelo. Os resultados dessa análise são apresentados em um gráfico de tornado. Os intervalos foram com base nos valores encontrados em literatura (Tabela 22 e Tabela 23). Além disso, foi aplicado um fator de correção de custos de 2,8 para ajustar os valores obtidos pelo SIGTAP[103].

Tabela 22. Parâmetros da análise de sensibilidade para análise de custo-minimização na profilaxia em TOS renal

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo	Referência limite mínimo e máximo
Fator de correção custos	1	1	2,8	Ministério da Saúde[103]
Peso paciente (kg)	70	31,55	84	OMS[a 106]
Tempo indução ganciclovir (dias)	11	7	14	Bula[37]
Tempo manutenção com ganciclovir (dias)	89	71,2	106,8	Goodrich et al., 1993[53] e Winston et al., 1993[50]
Custo ganciclovir unitário	R$ 80,57	R$ 34,456	R$ 96,684	BPS[105]

Custo diário administração	R$0,63	R$0,504	R$0,756	SIGTAP [47]
Custo diária internação	R$ 23,00	R$18,4	R$ 27,6	SIGTAP[b] [47]
Tempo profilaxia valganciclovir (dias)	190	152	228	Bula[41]
Custo valganciclovir unitário	R$119,11	R$ 95,288	R$142,932	BPS[105]

a. Média da população brasileira adulta e média da população pediátrica de 10 anos da OMS[106];
b. Custo médio de internação no SIGTAP.

Legenda: OMS= Organização mundial de saúde; BPS= Banco de Preços em Saúde; SIGTAP= Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.
*Adotada variação de 20%.
Fonte: Elaboração própria.

Tabela 23. Parâmetros da análise de sensibilidade na análise de custo-minimização para profilaxia em TOS não renal

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo	Referência limite mínimo e máximo
Fator de correção custos	1	1	2,8	Ministério da Saúde[103]
Peso paciente (kg)	70	31,55	84	OMS[a] [106]
Tempo indução ganciclovir (dias)	11	7	14	Bula[37]
Tempo manutenção com ganciclovir (dias)	89	71,2	106,8	Goodrich et al., 1993[53] e Winston et al., 1993[50]
Custo ganciclovir unitário	R$ 80,57	R$ 34,456	R$ 96,684	BPS[105]
Custo diário administração	R$0,63	R$0,504	R$0,756	SIGTAP[47]
Custo diária internação	R$ 23,00	R$18,4	R$ 27,6	SIGTAP[b] [47]
Tempo profilaxia valganciclovir (dias)	90	72	108	Bula[41]
Custo valganciclovir unitário	R$119,11	R$ 95,288	R$142,932	BPS[105]

a. Média da população brasileira adulta e média da população pediátrica de 10 anos da OMS[106];
b. Custo médio de internação no SIGTAP.

Legenda: OMS= Organização mundial de saúde; BPS= Banco de Preços em Saúde; SIGTAP= Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.
*Adotada variação de 20%.
Fonte: Elaboração própria.

Terapia preemptiva e TOS

Análise de custo-efetividade: ganciclovir intravenoso comparado a ausência de terapia preemptiva

Foi conduzida uma ACE para estimar a relação de custos e desfechos da terapia preemptiva com ganciclovir comparado à ausência de terapia preemptiva, para a prevenção da doença por CMV, em pessoas submetidas ao TOS. O modelo econômico adotado foi uma árvore de decisão, apresentada na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**.

Considerando o objetivo da terapia preemptiva, a eficácia incorporada ao modelo foi o desfecho de ocorrência de doença por CMV. A ACE também considerou a porcentagem de mortes evitadas dos indivíduos. O resultado da avaliação expressa a RCEI por morte evitada em um ano.

O Quadro 35. Características do modelo de ACE para terapia preemptiva em TOS apresenta as características do modelo elaborado.

Quadro 35. Características do modelo de ACE para terapia preemptiva em TOS

População-alvo	Indivíduos submetidos a transplante de órgãos sólidos
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Terapia preemptiva com ganciclovir sódico 1mg/ml solução para infusão em bolsa (250ml)
Comparador	Ausência de terapia preemptiva
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Morte evitada
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística

Fonte: Elaboração própria.

População-alvo

A população deste modelo é compreendida por indivíduos submetidos ao TOS. As características da população desta avaliação foram extraídas do ECR reportado por Conti et al., 1995[60], o qual foi conduzido em indivíduos adultos submetidos a transplante de rim, com idade média de 44 anos. Este estudo foi identificado durante a revisão de literatura sobre a eficácia e segurança da profilaxia com ganciclovir, apresentado no Quadro 20. Caracterização dos estudos incluídos..

Perspectiva

O modelo foi elaborado sob a perspectiva do SUS. Os custos foram com base no BPS e no SIGTAP[47].

Neste modelo, não foi aplicado o fator de correção de 2,8 vezes sobre os preços estabelecidos pelo SIGTAP, discutido no âmbito da Rebrats [103]. Todavia, o fator foi considerado nas análises de sensibilidade.

Intervenção

A intervenção é a terapia preemptiva com ganciclovir sódico 1 mg/mL, na forma farmacêutica de solução para infusão em bolsa (250 mL).

Para esta análise, assumiu-se a posologia de fase de indução e fase de manutenção, ambas descritas em bula. O esquema posológico da fase de indução é de 5 mg/kg, duas vezes ao dia, durante 7 a 14 dias[37]. O esquema posológico da fase de manutenção é de 5 mg/kg, uma vez ao dia, sem duração estipulada em bula[37]. A duração média da terapia preemptiva foi estimada em 32 dias, conforme descrito no estudo de Chawla et al., 2011[98]. Para este modelo, foi adotado o cálculo de dose para uma pessoa com peso médio de 70 kg.

Comparadores

O comparador desta análise é a ausência de terapia preemptiva. Devido à ausência de comparador disponível na Rename para esta população, o modelo considerou os resultados da eficácia de placebo.

Horizonte temporal e taxa de desconto

O modelo foi construído com horizonte temporal de um ano. Considerando o curto horizonte temporal, não foram aplicadas taxas de desconto para custos e desfechos.

Desfechos de saúde

Os desfechos finais desta análise foram a porcentagem de mortes evitadas em um ano e os custos médicos diretos totais.

Foram considerados como desfechos de eficácia a ocorrência da doença por CMV em indivíduos infectados e a porcentagem de mortes evitadas em um ano. A escolha desses desfechos justifica-se pela avaliação da terapia preemptiva com ganciclovir em indivíduos submetidos ao TOS, cujo objetivo é reduzir a ocorrência da doença por CMV e suas consequências clínicas. A mortalidade associada à infecção e à doença por CMV também foi incorporada à avaliação, permitindo a comparação da porcentagem de mortes evitadas entre os indivíduos que realizam terapia preemptiva com ganciclovir e aqueles que não são submetidos à terapia preemptiva.

As probabilidades dos desfechos clínicos adotadas no modelo econômico estão apresentadas na Tabela 24.

Tabela 24. Desfechos clínicos utilizados na análise de custo-efetividade - terapia preemptiva em TOS

Parâmetro	Valor	Referência
Prob. doença por CMV com ganciclovir (preemp)	9,09%	Conti et al., 1995[60]
Prob. doença por CMV sem ganciclovir (preemp)	30,00%	Hodson et al., 2013
Mortalidade com doença de CMV (1 ano) (com tratamento)	5,78%	Hakimi et al., 2017[13]

Mortalidade com doença de CMV (1 ano) (sem tratamento)	2,30%	Hodson et al., 2013[109]
Mortalidade sem doença de CMV (1 ano) (com tratamento)	1,85%	Hakimi et al., 2017[13]
Mortalidade sem doença de CMV (1 ano) (sem tratamento)	5,70%	Hodson et al., 2013[109]

Legenda: CMV= citomegalovírus.
Fonte: Elaboração própria.

Estimativa de recursos e custos

Foram incluídos os custos médicos diretos relacionados à aquisição e administração dos medicamentos. O custo de aquisição do ganciclovir para infusão em bolsa de 250 mL foi extraído do BPS[105]. O esquema posológico e a duração da terapia preemptiva foram definidos com base na bula do ganciclovir[37] e no estudo reportado por Chawla et al., 2011[98]. O esquema posológico e a duração do tratamento da doença por CMV foram definidos com base na bula do ganciclovir[37] e no estudo reportado por Asberg et al., 2007[76]. Os custos relacionados à internação necessária durante a fase de indução e os custos relacionados à administração durante a fase de manutenção da profilaxia foram com base no SIGTAP[47]. Os custos aplicados no modelo são apresentados no Quadro 36. Custos aplicados na análise de custo-efetividade - profilaxia em TOS. O custo final da profilaxia e da terapia preemptiva são apresentados no Quadro 6 e no

Quadro 7.

Quadro 36. Custos aplicados na análise de custo-efetividade - profilaxia em TOS

Parâmetro	Valor	Referência
Preço ganciclovir (bolsa 250mg)	R$ 80,57	BPS[105]
Tempo indução ganciclovir em dias (preemptivo)	11,00	Bula[37]
Tempo indução ganciclovir em dias (tratamento)	18,00	Bula[37]
Tempo manutenção ganciclovir em dias (preemptivo)	21,00	Chawla et al., 2011[98]
Tempo manutenção ganciclovir em dias (tratamento)	31,00	Asberg et al., 2007[76]
Custo diário internação	23,00	SIGTAP[a 47]
Custo diário administração	0,63	SIGTAP[47]

a.Custo médio de internação no SIGTAP.
Legenda: OMS= Organização mundial de saúde**;** BPS= Banco de Preços em Saúde; SIGTAP= Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.
Fonte: Elaboração própria.

Também foram considerados os custos do tratamento para o percentual de indivíduos que manifestam a doença por CMV após a terapia preemptiva. O tratamento da doença por CMV com ganciclovir ou com valganciclovir não está previsto em bula e não foram encontradas evidências que os medicamentos sejam mais eficazes, efetivos e seguros comparados à ausência de tratamento[37]. No entanto, o custo do tratamento com ganciclovir foi estimado considerando a prática clínica e se baseando no esquema posológico do ECR comparativo entre ganciclovir e valganciclovir descrito por Asberg et al., 2007[76]. Os custos do tratamento consideram os custos de internação na fase de indução e custos de administração na fase de manutenção (Quadro 30. Custos para tratamento da doença por CMV com ganciclovir).

Moeda, data de preços e conversões

Os preços e custos descritos foram apresentados em Real (R$). As consultas para obtenção dos custos foram realizadas em maio de 2024. Não foram realizadas conversões de moeda.

Premissas do modelo

Foi necessário adotar algumas premissas para viabilizar a avaliação econômica. Diante da ausência de evidências, adotou-se os seguintes pressupostos:

- A eficácia da profilaxia em pacientes submetidos ao TOS, sem restrição quanto ao órgão transplantado, é igual à eficácia observada nos pacientes submetidos ao transplante de rim. A premissa para generalizar a eficácia foi descrita por Conti et al., 1995[60].
- O custo da terapia preemptiva para os indivíduos que vão à óbito corresponde à metade do custo dos indivíduos que sobrevivem. A premissa supõe que os indivíduos falecem na metade do curso da terapia preemptiva, resultado em custo equivalente a 50% dos que completam a terapia preemptiva.

Análise de sensibilidade

Foram conduzidas análise de DSA e PSA. Ambas as análises consideraram os parâmetros descritos na

Tabela **25**, sendo que os intervalos de variação dos parâmetros foram definidos pelos valores mínimos e máximos identificados nas referências consultadas. Quando o intervalo não estava disponível, foi assumida uma variação padrão de 20%. Os resultados da DSA são apresentados em gráfico de tornado e os resultados da PSA são apresentados em gráfico de dispersão.

Tabela 25. Parâmetros variados nas análises de sensibilidade de terapia preemptiva em TOS

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior	Referência limite mínimo e máximo
Prob doença por CMV com ganciclovir (preemp)	0,0727	0,109	*

Prob doença por CMV sem ganciclovir (preemp)	0,2396	0,359	*
Mortalidade com doença de CMV (1 ano) (com tratamento)	0,0286	0,043	*
Mortalidade sem doença de CMV (1 ano) (com tratamento)	0,0184	0,028	*
Mortalidade SEM doença de CMV (1 ano) (ausência tratamento)	0,0000	0,156	Hodson et al., 2013[109]
Mortalidade COM doença de CMV (1 ano) (ausência tratamento)	0,0003	0,074	Hodson et al., 2013[109]
Preço ganciclovir (bolsa 250mg)	77,3472	83,793	BPS[105]
Peso paciente	31,55	84	OMS[a 106]
Tempo indução ganciclovir (preemptivo)	7,0000	14,000	Bula [37]
Tempo indução ganciclovir (tratamento)	14,0000	21,000	Bula [37]
Tempo manutenção ganciclovir (preemptivo)	16,8000	25,200	*
Tempo manutenção ganciclovir (tratamento)	24,8000	37,200	*
Custo diário internação	18,4000	27,6000	*

a) Média da população brasileira adulta e média da população pediátrica de 10 anos da OMS[106];
Legenda: CMV= citomegalovírus; BPS= Banco de Preços em Saúde; SIGTAP= Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.
*Adotada variação de 20%.
Fonte: Elaboração própria.

Seguindo as diretrizes de boas práticas de modelagem, foi realizada validação interna dos dados por meio de análises em duplicata para assegurar que todas as equações foram descritas corretamente.

Análise de custo-minimização: valganciclovir oral comparado ao ganciclovir intravenoso

Considerando a bioequivalência entre o valganciclovir oral e ganciclovir intravenoso, foi então realizada a ACM para receptores de TOS em terapia preemptiva de CMV com valganciclovir, as características estão apresentadas no Quadro 37. Características do modelo de ACM para terapia preemptiva em TOS.

Quadro 37. Características do modelo de ACM para terapia preemptiva em TOS

População-alvo	Indivíduos submetidos a transplante de órgãos sólidos
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Terapia preemptiva com ganciclovir sódico 1mg/ml solução para infusão em bolsa (250ml)
Comparador	Valganciclovir 450 mg comprimido
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Morte evitada

Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Análise de custo-minimização
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada

Fonte: Elaboração própria.

População-alvo

A população deste modelo é compreendida por indivíduos que foram submetidos ao TOS e receberam terapia preemptiva para CMV.

Perspectiva

A avaliação foi realizada sob a perspectiva do SUS. Os custos foram extraídos do BPS e do SIGTAP [47].

Intervenção

O medicamento avaliado é o ganciclovir intravenoso 1 mg/mL, apresentação de bolsa de 250 mL.

Comparadores

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

Horizonte temporal

O horizonte temporal selecionado foi em um ano de profilaxia.

Taxa de desconto

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

Estimativa de recursos e custos

Os custos diretos associados à utilização dos medicamentos foram contemplados nesta análise. Os esquemas posológicos do ganciclovir foram calculados levando em consideração o peso médio de um paciente de 70 kg. Os custos dos medicamentos foram obtidos diretamente no BPS e os custos de internação e administração no SIGTAP [47].

A terapia preemptiva com ganciclovir foi consultada na bula do medicamento[37] e, o esquema posológico previsto na fase de indução, é a administração de ganciclovir 5 mg/mL duas vezes ao dia durante, aproximadamente, 11 dias

(Tabela 26). A fase de manutenção, o ganciclovir é administrado uma vez ao dia durante 21 dias[98]. O valganciclovir é utilizado em esquemas posológicos diferentes, mas com mesma duração entre eles. Inicialmente, podendo se enquadrar como terapia de indução, 900 mg duas vezes ao dia durante 7 dias e, seguindo com 900 mg uma vez ao dia durante 7 dias para a manutenção[97] (Tabela 27).

Tabela 26. Custos do ganciclovir para terapia preemptiva em TOS

Parâmetro	Quantidade	Frequência	Custo unitário	Custo total	Referência
Ganciclovir 5 mg/kg/BID/ (bolsa 250mL) - indução	2	11 dias	R$ 80,57	R$ 3.545,08	BPS[105]
Ganciclovir 5 mg/kg/dia (bolsa 250mL) - MID manutenção	2	21 dias	R$ 80,57	R$ 3.383,94	BPS[105]
Peso paciente (kg)	70	-	-	-	OMS[106]
Internação hospitalar	1	11	R$ 23	R$ 253	SIGTAP[47]
Administração de medicamento	1	21	R$0,63	R$13,23	SIGTAP[47]
Total				**R$ 7.195,25**	

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 27. Custos do valganciclovir para terapia preemptiva em TOS

Parâmetro	Quantidade	Frequência	Custo unitário	Custo total	Referência
Valganciclovir 450mg MID	2	7 dias	R$ 119,11	R$ 3.335,08	BPS[105]
Total				**R$ 3.335,08**	

Fonte: Elaboração própria.

Modelo econômico

A ACM foi realizada através do levantamento de custos do tratamento. Foram considerados os custos médicos diretos associados a terapia preemptiva para CMV em indivíduos submetidos ao TOS.

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade DSA foi realizada. No modelo, foram variados os parâmetros com maiores incertezas e influências sobre os resultados. Foram considerados os intervalos encontrados na literatura para os valores mínimos e máximos (Tabela 28). Além disso, foi aplicado um fator de correção de custos de 2,8 para ajustar os valores obtidos pelo SIGTAP[103].

Tabela 28. Parâmetros da análise de sensibilidade para terapia preemptiva em TOS

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo	Referência
Preço ganciclovir (bolsa 250mg)	R$ 80,57	64,4560	96,684	BPS[105]
Peso paciente	70,000	31,55	84,000	OMS[a]

Tempo indução ganciclovir (profilaxia ou preemptivo)	11,000	7,0000	14,000	Bula [37]
Tempo manutenção ganciclovir (preemptivo)	21,000	16,8000	25,200	Chawla et al., 2011[98]
Custo diário internação	23,000	80,7120	121,068	SIGTAP[b]
Custo diário administração	0,630	0,5040	0,756	*
Preço valganciclovir (450mg)	119,110	95,2880	142,932	BPS[105]
Tempo preemptivo valganciclovir BID	7,000	5,60	8,400	*
Tempo preemptivo valganciclovir MID	7,000	5,60	1,200	*
Fator de correção custos	R$ 1,00	1,0000	2,800	Ministério da Saúde[103]

a. Média da população brasileira adulta e média da população pediátrica de 10 anos da OMS[106]**;**
b.Custo médio de internação no SIGTAP.
Legenda: OMS= Organização mundial de saúde**;** BPS= Banco de Preços em Saúde; SIGTAP= Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.
*Adotada variação de 20%.
Fonte: Elaboração própria.

RESULTADOS

Profilaxia em TCTH

Análise de custo-efetividade: ganciclovir intravenoso comparado a ausência de profilaxia

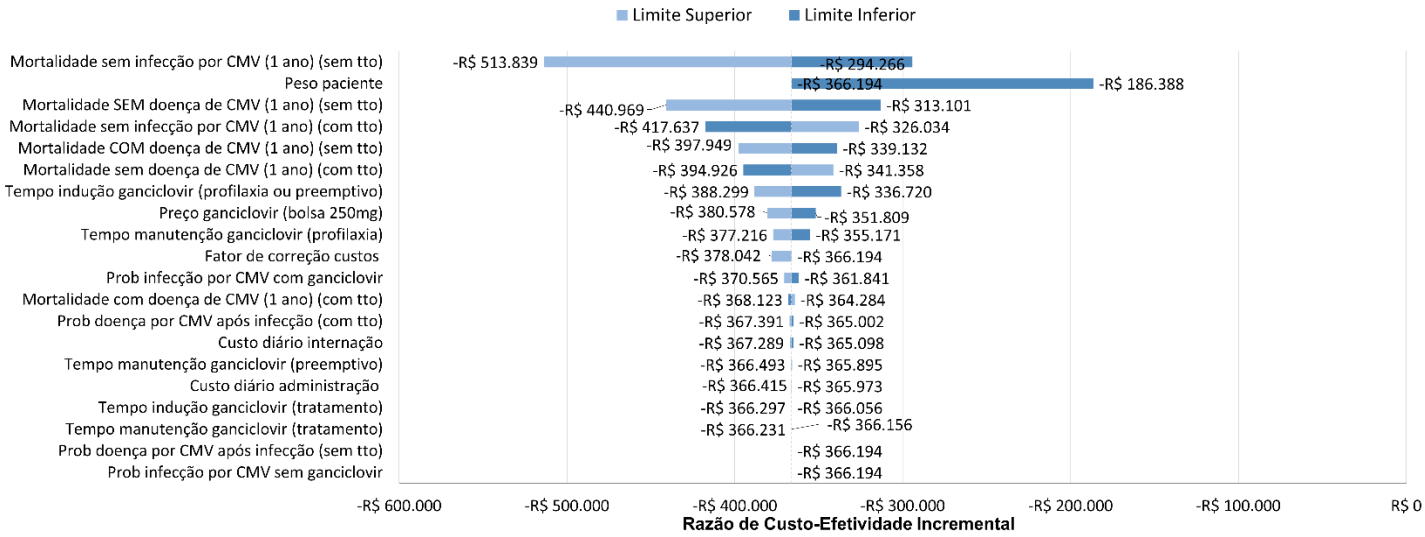
Os resultados da ACE, para o horizonte temporal de um ano, demonstraram que a profilaxia com ganciclovir intravenoso em pacientes receptores de TCTH apresentou um custo incremental de R$ 19.132,89 e uma efetividade incremental de -5,22% por mortes evitadas em um ano, em comparação com a ausência de profilaxia. Considerando que o ganciclovir não está disponível na Rename, no braço comparador, não foram considerados os custos do tratamento da doença ou infecção por CMV. A RCEI foi de -R$ 366.193,82 por morte evitada (Tabela 29).

Tabela 29. Custos, efetividade e razão de custo efetividade incremental para profilaxia em TCTH

Intervenção	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Ausência de profilaxia	R$ -	-	87,10%	-	-
Ganciclovir	R$ 19.132,89	R$ 19.132,89	81,88%	-5,22%	-R$ 366.193,82

Fonte: Elaboração própria.

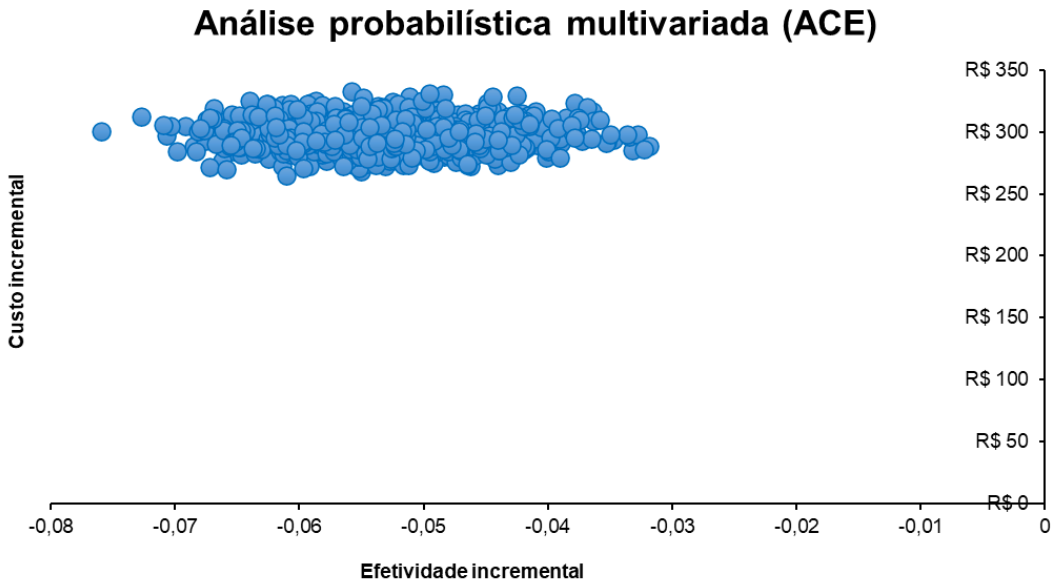
Por meio da análise de sensibilidade determinística (Figura 7) é possível observar que a probabilidade de morrer sem infecção por CMV sem tratamento, peso do paciente e probabilidade de morrer sem a doença por CMV sem tratamento são as variáveis que mais impactam na RCEI, de acordo com a amplitude observada no modelo. A RCEI variou de -R$ 186.388,00 a -R$ 513,838,91.



Fonte: Elaboração própria

Figura 7. Gráfico em tornado da análise de sensibilidade determinística da ACE para profilaxia em TCTH

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou a maioria dos cenários estimados, o ganciclovir representa maior custo e menor efetividade incremental (



).

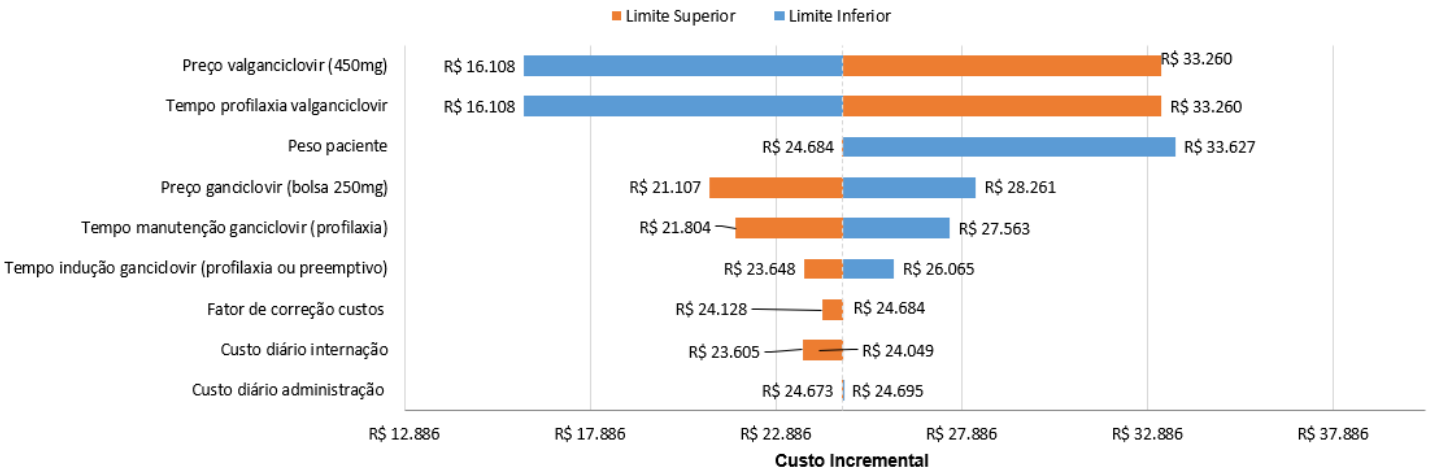
Fonte: Elaboração própria

Figura 8. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para profilaxia em TCTH

Análise de custo-minimização: valganciclovir oral comparado ao ganciclovir intravenoso

O resultado da ACM revelou uma diferença incremental entre os dois medicamentos avaliados. O medicamento ganciclovir intravenoso apresentou um custo total de R$ 18.195,61, enquanto o valganciclovir oral demonstrou um custo total de R$ 42.879,60. Com base nesses valores, a diferença incremental entre os dois tratamentos foi de R$ 24.683,99. Esses dados foram visualizados em um gráfico de tornado (

), que destacou os principais fatores que influenciam o custo total de cada medicamento. Os parâmetros mais sensíveis identificados no gráfico foram o preço do valganciclovir e o tempo profilaxia com valganciclovir, evidenciando que pequenas mudanças nesses parâmetros podem ter um impacto considerável nos resultados.



Fonte: Elaboração própria

Figura 9. Gráfico em tornado da análise de sensibilidade determinística da ACM para profilaxia em TCTH

Profilaxia em TOS

Análise de custo-efetividade: ganciclovir intravenoso comparado a ausência de profilaxia

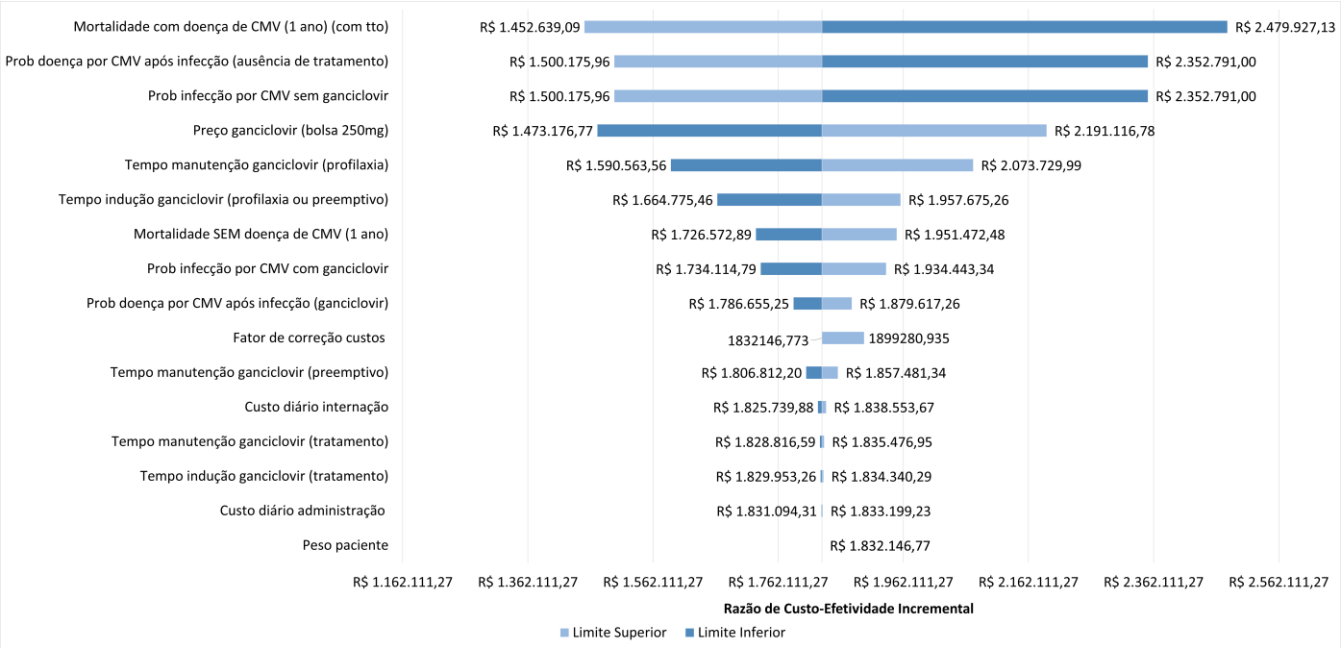
A ACE realizada para avaliar a profilaxia universal com ganciclovir intravenoso em pacientes receptores de TOS, com o horizonte temporal de um ano, apresentou um custo incremental de R$ 21.837,93 em comparação com a ausência de tratamento. Considerando que o ganciclovir não está disponível na Rename, no braço comparador, não foram considerados os custos do tratamento da doença ou infecção por CMV. A RCEI foi de R$ 1.832.146,77 por morte evitada (Tabela 30).

Tabela 30. Custos, efetividade e razão de custo efetividade incremental para profilaxia em TOS

Intervenção	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Ausência de profilaxia	R$ -	-	97,72%	-	-
Ganciclovir	R$ 21.837,93	R$ 21.837,93	98,91%	1,19%	R$ 1.832.146,77

Fonte: Elaboração própria.

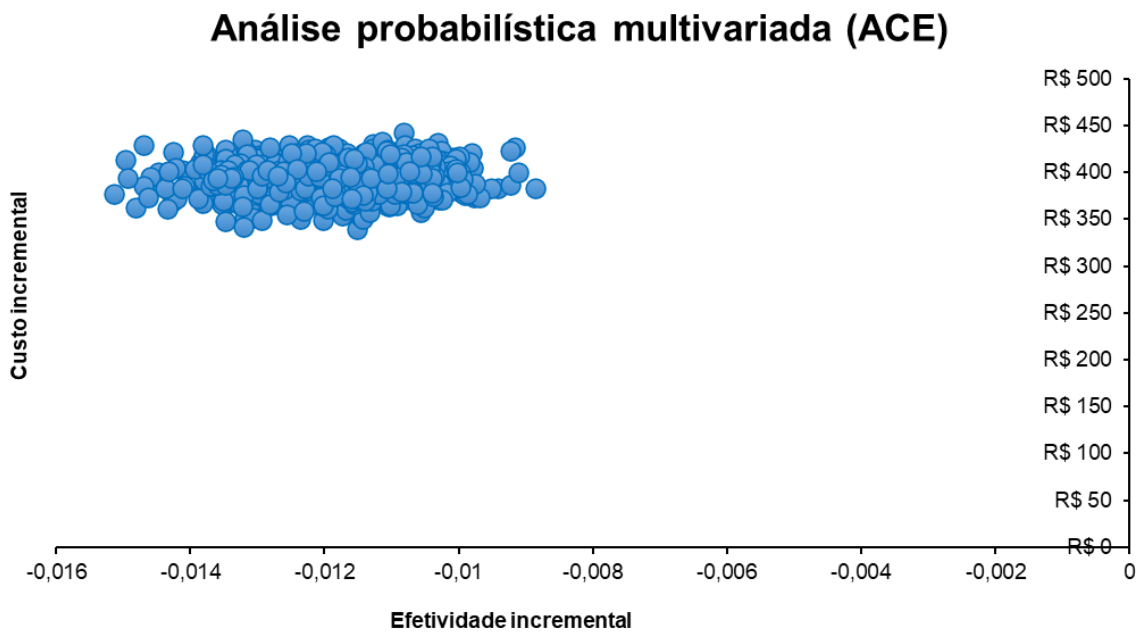
Por meio da análise de sensibilidade univariada determinística (Figura 10) é possível observar que a probabilidade de morte com a doença do CMV com tratamento, probabilidade de doença por CMV após infecção e probabilidade de infecção por CMV sem tratamento são as variáveis que mais impactam na RCEI, de acordo com a amplitude observada no modelo. A RCEI variou de R$ 934.721,76 a R$ 2.479.927,13.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 10. Gráfico em tornado da análise de sensibilidade determinística da ACE para profilaxia em TOS

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que nos cenários estimados, o ganciclovir representa maior custo e efetividade incremental (Figura 11).



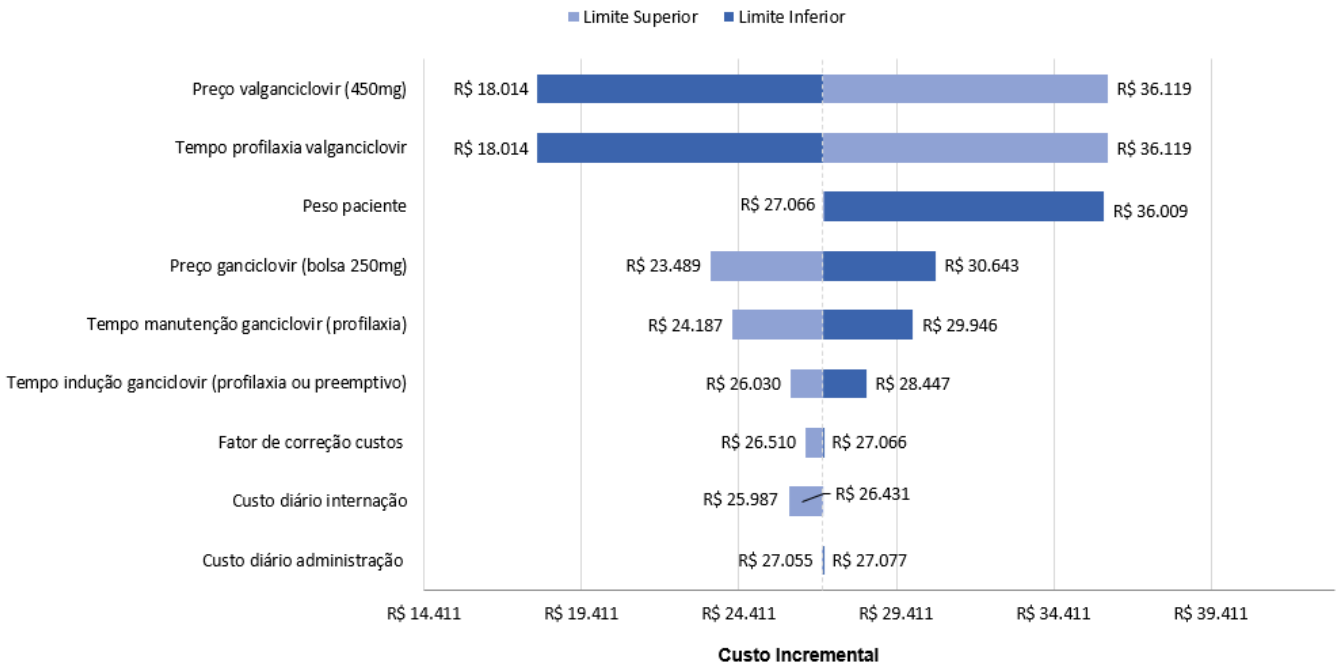
Fonte: Elaboração própria.

Figura 11. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para profilaxia em TOS

Análise de custo-minimização: valganciclovir oral comparado ao ganciclovir intravenoso

Os resultados da ACM para profilaxia em TOS renal revelaram uma diferença incremental entre os dois medicamentos avaliados. O medicamento ganciclovir intravenoso apresentou um custo total de R$ 18.195,61 enquanto

o valganciclovir oral demonstrou um custo total de R$ 42.261,80. Com base nesses valores, a diferença incremental entre os dois tratamentos foi de R$ 27.066,19. Esses dados foram visualizados em um gráfico de tornado (Figura 12), que destacou os principais fatores que influenciam o custo total de cada medicamento. Os parâmetros mais sensíveis identificados foram preço do valganciclovir e tempo de profilaxia com o valganciclovir, evidenciando que pequenas mudanças nesses parâmetros podem ter um impacto considerável nos resultados.

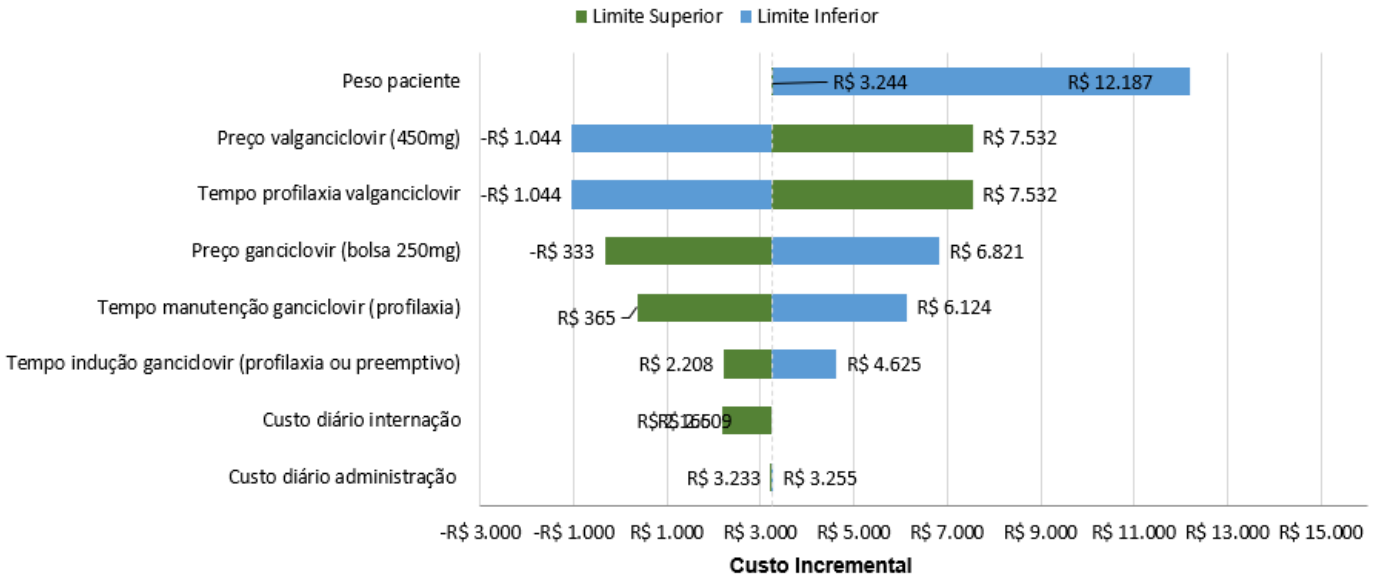


Fonte: Elaboração própria.

Figura 12. Gráfico em tornado da análise de sensibilidade determinística da ACM para profilaxia em TOS renal

O resultado da ACM para profilaxia em TOS não renal revelou uma diferença incremental entre os dois medicamentos avaliados. O medicamento ganciclovir intravenoso apresentou um custo total de R$18.195,61 enquanto o valganciclovir oral demonstrou um custo total de R$ 21.439,80. Com base nesses valores, a diferença incremental entre os dois tratamentos foi de R$ 3.244,19. Esses dados foram visualizados em um gráfico de tornado (

), que destacou os principais fatores que influenciam o custo total de cada medicamento. Os parâmetros mais sensíveis identificados foram peso do paciente, tempo de profilaxia com o valganciclovir e preço ganciclovir evidenciando que pequenas mudanças nesses parâmetros podem ter um impacto considerável nos resultados.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 13. Gráfico em tornado da análise de sensibilidade determinística da ACM para profilaxia em TOS não renal

Terapia preemptiva em TOS

Análise de custo-efetividade: ganciclovir intravenoso comparado à ausência de terapia preemptiva

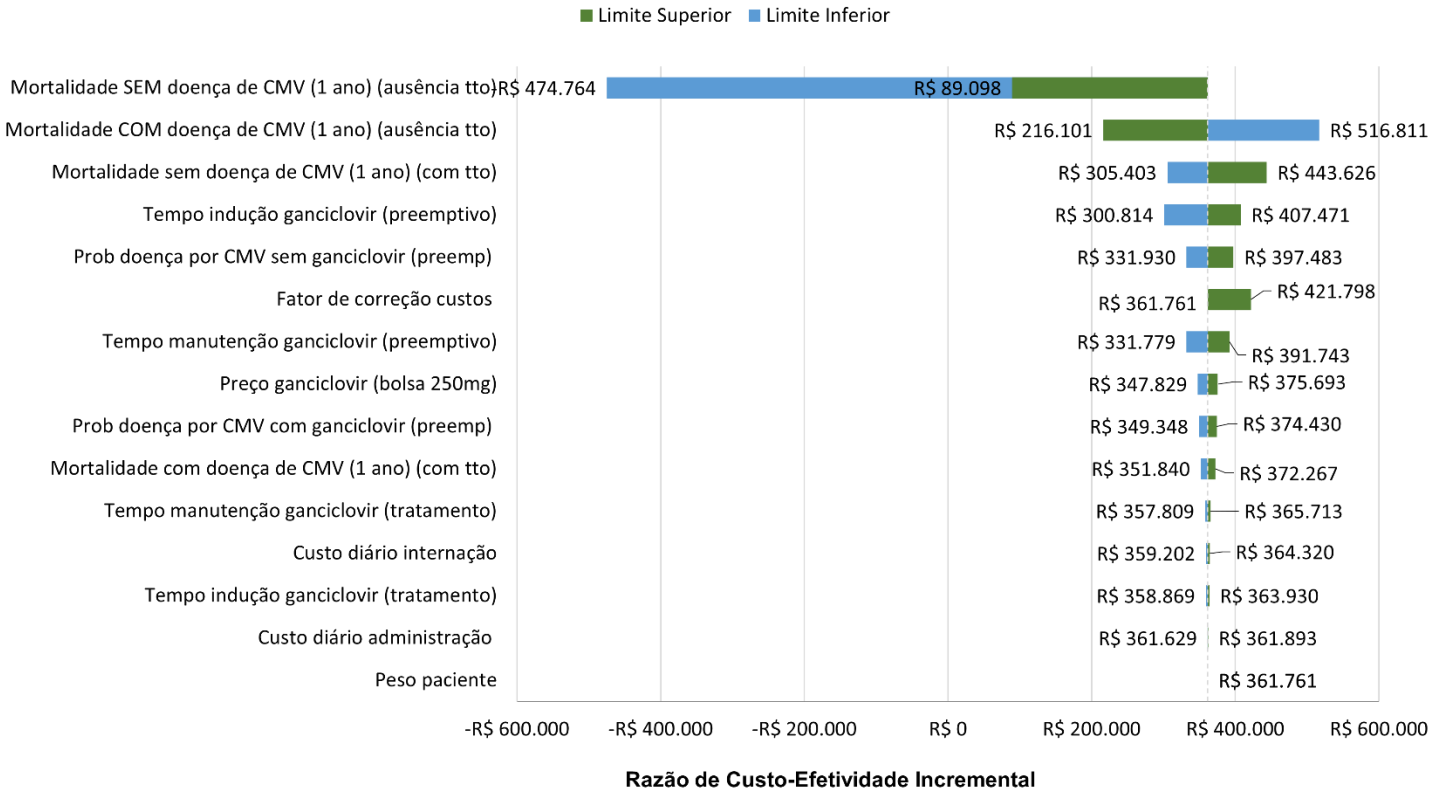
A ACE referente à terapia preemptiva com ganciclovir intravenoso em receptores de TOS, comparada com a ausência de terapia preemptiva, em um horizonte temporal de 1 ano, apresentou um custo incremental de R$ 8.197,92. A RCEI foi de R$ 361.760,92 por morte evitada (Tabela 31). Para o braço comparador, ausência de terapia preemptiva, não foi considerado o custo do tratamento, visto que não existem alternativas disponíveis na Rename.

Tabela 31. Custos, efetividade e razão de custo efetividade incremental para terapia preemptiva em TOS

Intervenção	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Ausência de terapia preemptiva	R$ -	-	95,32%	-	-
Ganciclovir	R$ 8.197,92	R$ 8.197,92	97,58%	2,27%	R$ 361.760,92

Fonte: Elaboração própria.

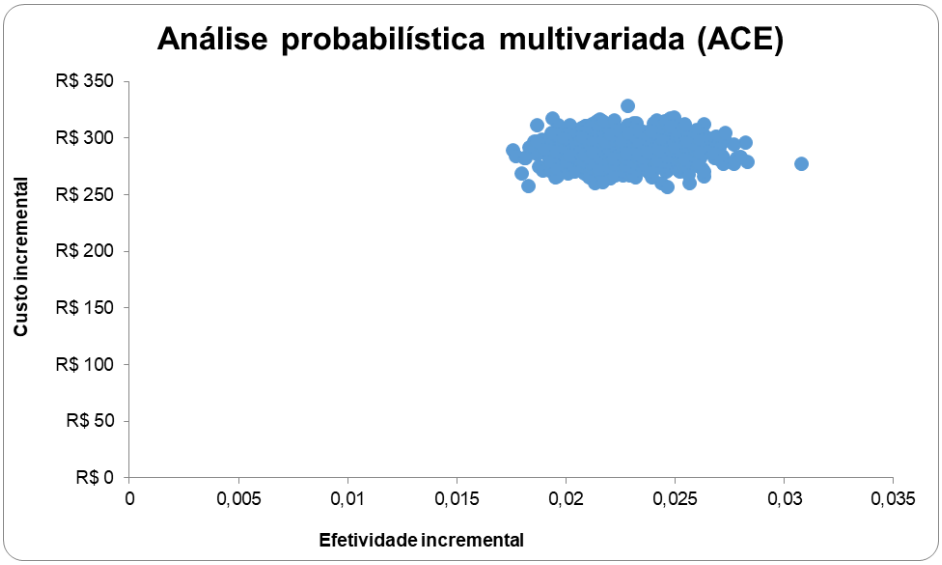
Por meio da análise de sensibilidade determinística foi possível observar que a RCEI variou de R$ 89.097,51 a R$ 516.811,19. A mortalidade sem doença por CMV, foi o parâmetro que mais influenciou a RCEI (Figura 14).



Fonte: Elaboração própria.

Figura 14. Gráfico em tornado da análise de sensibilidade determinística da análise de custo-efetividade para terapia preemptiva em TOS

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que em todos os cenários estimados, o ganciclovir representa maior custo e maior efetividade incremental (Figura 15).

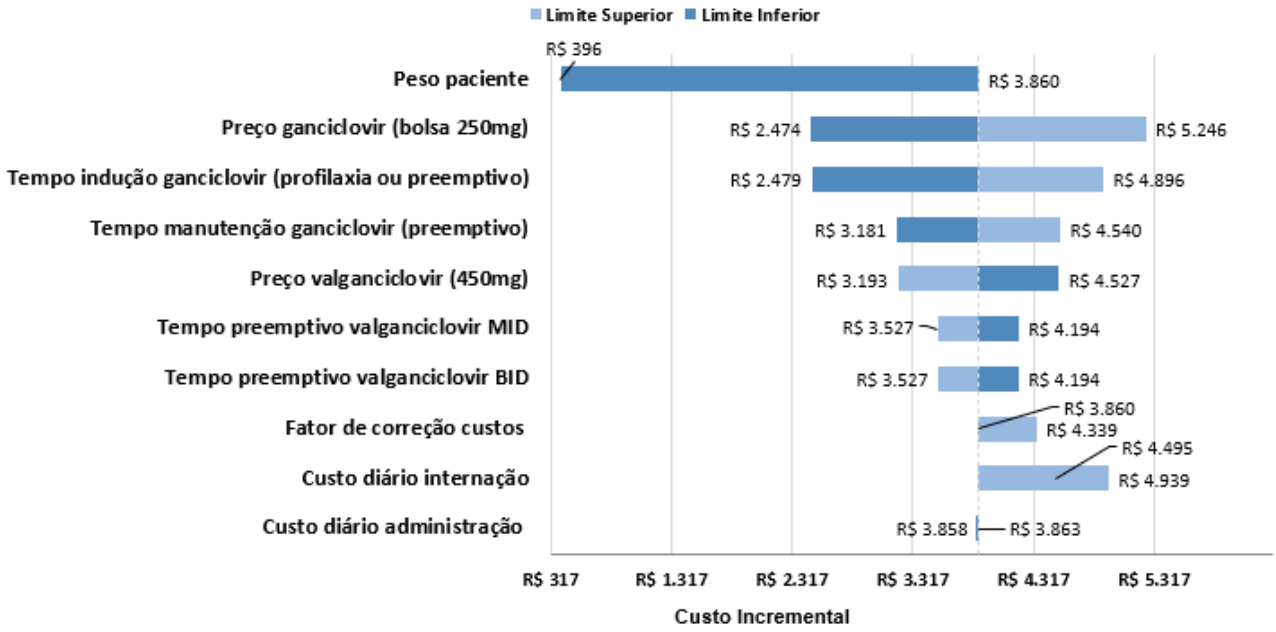


Fonte: Elaboração própria.

Figura 15. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para terapia preemptiva em TOS

Análise de custo-minimização: valganciclovir oral comparado ao ganciclovir intravenoso

O resultado da ACM demonstrou uma diferença incremental entre os dois medicamentos avaliados. O medicamento ganciclovir intravenoso apresentou um custo total de R$ 7.195,25, enquanto o valganciclovir oral demonstrou um custo total de R$ 3.335,08. Com base nesses valores, a diferença incremental entre os dois tratamentos foi de R$ 3.860,17. Esses dados foram visualizados em um gráfico de tornado (Figura 16) que destacou os principais fatores que influenciam o custo total de cada medicamento. Os principais parâmetros mais sensíveis identificados no gráfico foram peso do paciente, preço do ganciclovir, tempo de indução com ganciclovir, tempo de manutenção com ganciclovir e preço do valganciclovir.



Fonte: Elaboração própria

Figura 16. Gráfico em tornado da análise de sensibilidade determinística da análise de custo-minimização para terapia preemptiva em TOS

LIMITAÇÕES

Durante a condução das avaliações econômicas, foram identificadas algumas limitações. Em todas as análises, o tempo de tratamento e profilaxia pode variar conforme a resposta individual do paciente e a decisão médica. Esses parâmetros, por serem os mais incertos, exercem uma influência significativa nos custos do tratamento, o que introduz consideráveis incertezas nos resultados. Na ACM, as principais limitações estão relacionadas às incertezas sobre o tempo de internação para administração intravenosa do medicamento ganciclovir durante o período de tratamento, bem como a duração do uso dos medicamentos durante a fase de manutenção. Tais parâmetros podem influenciar significativamente o custo final de cada terapia avaliada. Para contornar essas incertezas, esses parâmetros foram considerados nas análises de sensibilidade.

Vale destacar que as análises não consideraram aspectos importantes da perspectiva do paciente, como qualidade de vida, adequação ao tratamento, acessibilidade geográfica e outros fatores que podem influenciar, inclusive,

a adesão ao tratamento. Portanto, embora o uso do ganciclovir tenha demonstrado um custo menor em comparação ao valganciclovir, esse resultado pode estar superestimado devido à falta de desfechos relacionados às preferências dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Donadeu L, Revilla-López E, Jarque M, Crespo E, Torija A, Bravo C, et al. CMV-Specific cell-mediated immunity predicts a high level of CMV replication after prophylaxis withdrawal in lung transplant recipients. Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2021;224(3):526–31. Disponível em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014167496&from=export

2. Peffault De Latour R, Chevallier P, Blaise D, Alami S, Lévy-Bachelot L, Allavoine T, et al. Clinical and economic impact of treated CMV infection in adult CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Med Virol [Internet]. 2020;92(12):3665–73. Disponível em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005430302&from=export

3. Nordham KD, Ninokawa S. The history of organ transplantation. Baylor University Medical Center Proceedings. 2 de janeiro de 2022;35(1):124–8.

4. Leeson S, Desai SP. Medical and Ethical Challenges During the First Successful Human Kidney Transplantation in 1954 at Peter Bent Brigham Hospital, Boston. Anesth Analg. janeiro de 2015;120(1):239–45.

5. Pêgo-Fernandes PM, Garcia VD. Estado atual do transplante no Brasil. Diagnóstico e Tratamento [Internet]. 2010;15(2):51–3. Disponível em: www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXV_n3/index.

6. Guerra Junior AA, Acúrcio F de A, Andrade EIG, Cherchiglia ML, Cesar CC, Queiroz OV de, et al. Ciclosporina versus tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos. Cad Saude Publica. janeiro de 2010;26(1):163–74.

7. Ministério da Saúde e Bio-Manguinhos/Fiocruz. Brasil registra o maior número de transplantes de órgãos em 10 anos [Internet]. 2024 [citado 13 de maio de 2024]. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/noticia/brasil-registra-o-maior-numero-de-transplantes-de-orgaos-em-10-anos#:~:text=Com%204.514%20cirurgias%20realizadas%2C%20o,homens%20e%2017.165%20s%C3%A3o%20mulheres

8. Kumar R, Ison MG. Opportunistic Infections in Transplant Patients. Infect Dis Clin North Am. dezembro de 2019;33(4):1143–57.

9. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. American Journal of Transplantation. fevereiro de 2013;13:24–40.

10. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 28 de setembro de 2019;33(9).

11. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. Microbiol Spectr. 12 de agosto de 2016;4(4).

12. Zakhour J, Allaw F, Haddad SF, Kanj SS. The Ten Most Common Questions on Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. Clin Hematol Int. 29 de dezembro de 2022;5(1):21–8.

13. Hakimi Z, Aballéa S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, et al. Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. Transplant Infectious Disease. 21 de outubro de 2017;19(5).

14. Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplantation: State of the Evidence. J Infect Dis. 5 de março de 2020;221(Supplement_1):S23–31.

15. Roman A, Manito N, Campistol JM, Cuervas-Mons V, Almenar L, Arias M, et al. The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients. Transplant Rev. abril de 2014;28(2):84–91.

16. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TMV, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. Clinics. julho de 2015;70(7):515–23.

17. 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. junho de 2018;102(6):900–31.

18. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Hematol Oncol Clin North Am. fevereiro de 2011;25(1):151–69.

19. Silva Junior HT, Tokat Y, Cai J, Singh I, Sandhu A, Demuth D, et al. Epidemiology, management, and burden of cytomegalovirus in solid organ transplant recipients in selected countries outside of Europe and North America: A systematic review. Transplant Infectious Disease. 31 de agosto de 2023;25(4).

20. de Matos SB, Meyer R, Lima FW de M. Cytomegalovirus Infection after Renal Transplantation: Occurrence, Clinical Features, and the Cutoff for Antigenemia in a University Hospital in Brazil. Infect Chemother. 2017;49(4):255.

21. 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. outubro de 2023;27:103253.

22. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consulta Medicamentos. 2024 [citado 21 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

23. Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. Drugs. 30 de julho de 2018;78(11):1085–103.

24. Lobato-Silva D de F. Citomegalovírus: epidemiologia baseada em dados de soroprevalência. Rev Pan-Amaz Saude. 2016;7:213–9.

25. BC Transplant. Medication guidelines for solid organ transplants. Provincial Health Services Authority [Internet]. 2021 [citado 20 de junho de 2024]; Disponível em: http://www.transplant.bc.ca/health-professionals/transplant-resources/transplant-clinical-guidelines/medication-guidelines

26. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 28 de setembro de 2019;33(9).

27. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. Kidney Int. fevereiro de 2010;77(4):299–311.

28. British Transplantation Society. UK Guideline on prevention and management of cytomegalovirus (cmv) infection and disease following solid organ transplantation [Internet]. 2022 [citado 20 de junho de 2024]. Disponível em:

https://bts.org.uk/uk-guideline-on-prevention-and-management-of-cytomegalovirus-cmv-infection-and-disease-following-solid-organ-transplantation/

29. 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(6):900–31.

30. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis. 1º de agosto de 2019;19(8):e260–72.

31. Vol. 2 No. 1 (2021): Journal of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy | JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY [Internet]. [citado 22 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.jbmtct.com.br/seer/index.php/jbmtct/issue/view/5

32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva; Consultas - Medicamentos. Anvisa [Internet]. [citado 20 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

33. Faulds D, Heel RC. Ganciclovir. Drugs. abril de 1990;39(4):597–638.

34. Pescovitz MD. Valganciclovir. Transplant Rev. abril de 2006;20(2):82–7.

35. Pescovitz MD. Valganciclovir: Recent Progress. American Journal of Transplantation. junho de 2010;10(6):1359–64.

36. Matthews T, Boehme R. Antiviral Activity and Mechanism of Action of Ganciclovir. Clinical Infectious Diseases. 1º de julho de 1988;10(Supplement_3):S490–4.

37. Halex Istar. Cymevir - Bula do profissional de saúde [Internet]. [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.halexistar.com.br/static/arquivos/downloads/bula-ps-3616199.pdf

38. Eurofarma Laboratórios S.A. Ganciclovir Sódico - Bula para profissional de saúde [Internet]. [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://cdn.eurofarma.com.br//wp-content/uploads/2016/09/Bula_Ganciclovir_Sodico_Profissional.pdf

39. Blau Farmacêutica. Ganvirax - Bula do profissional de saúde [Internet]. [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.blau.com.br/storage/app/media/Bulas%20Novas%20-%2029.08.17/bulapsganvirax.pdf

40. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consulta Medicamentos - Valganciclovir. 2024 [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=22079

41. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Valcyte - Bula do profissional de saúde [Internet]. 2024 [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/valcyte/Valcyte%20-%20Bula%20para%20Profissionais.pdf

42. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Bulário Eletrônico - Cymevir. 2024 [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cymevir

43. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Bulário Eletrônico - Ganciclotrat. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=GANCICLOTRAT

44. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Bulário Eletrônico - Cloridrato de Valganciclovir Dr. Reddys Farmacêtuica do Brasil. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cloridrato%20de%20valganciclovir

45. Brasil. INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial [Internet]. Consulta à Base de Dados do INPI - Valganciclovir. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=805042&SearchParameter=VALGANCICLOVIR%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=

46. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consulta Medicamentos - Ganciclovir - Eurofarma. 2024 [citado 28 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510236400184/?substancia=5068

47. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [citado 12 de junho de 2024]. Disponível em: http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp

48. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021; Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_ptc.pdf

49. Chen K, Cheng MP, Hammond SP, Einsele H, Marty FM. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 28 de agosto de 2018;2(16):2159–75.

50. Winston DJ. Ganciclovir Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection and Disease in Allogeneic Bone Marrow Transplant Recipients: Results of a Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. Ann Intern Med. 1º de fevereiro de 1993;118(3):179.

51. Gagelmann N, Ljungman P, Styczynski J, Kröger N. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biology of Blood and Marrow Transplantation. outubro de 2018;24(10):2101–9.

52. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, Du Mond C, Cays M, Ebeling DF, et al. Early Treatment with Ganciclovir to Prevent Cytomegalovirus Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. New England Journal of Medicine. 5 de dezembro de 1991;325(23):1601–7.

53. Goodrich JM. Ganciclovir Prophylaxis To Prevent Cytomegalovirus Disease after Allogeneic Marrow Transplant. Ann Intern Med. 1º de fevereiro de 1993;118(3):173.

54. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study - PubMed [Internet]. [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8916975/

55. Raval AD, Kistler K, Tang Y, Murata Y, Snydman DR. Antiviral treatment approaches for cytomegalovirus prevention in kidney transplant recipients: A systematic review of randomized controlled trials. Transplant Rev. janeiro de 2021;35(1):100587.

56. Vernooij RW, Michael M, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3 de maio de 2024;2024(5).

57. Conti DJ, Freed BM, Gruber SA, Lempert N. Prophylaxis of primary cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. A trial of ganciclovir vs immunoglobulin. Arch Surg [Internet]. 1994 [citado 9 de junho de 2024];129(4):443–7. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8154971/

58. Ahsan N, Holman MJ, Sonderbye L, Langhoff E, Yang HC. Oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus infection in postkidney transplant "CMV at risk" recipients: A controlled, comparative study of two regimens (750 mg Bid and 500 mg Bid). Transplant Proc [Internet]. 1998 [citado 9 de junho de 2024];30(4):1383–5. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9636560/

59. Ruenroengbun N, Sapankaew T, Chaiyakittisopon K, Phoompoung P, Ngamprasertchai T. Efficacy and Safety of Antiviral Agents in Preventing Allograft Rejection Following CMV Prophylaxis in High-Risk Kidney Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Cell Infect Microbiol. 1º de abril de 2022;12.

60. Conti DJ. Preemptive Ganciclovir Therapy in Cytomegalovirus-Seropositive Renal Transplants Recipients. Archives of Surgery. 1º de novembro de 1995;130(11):1217.

61. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 28 de fevereiro de 2013;

62. Hibberd PL. Preemptive Ganciclovir Therapy To Prevent Cytomegalovirus Disease in Cytomegalovirus Antibody-Positive Renal Transplant Recipients. Ann Intern Med. 1º de julho de 1995;123(1):18.

63. Brennan DC, Garlock KA, Lippmann BA, Buller RS, Gaudreault-Keener M, Lowell JA, et al. Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy. J Am Soc Nephrol [Internet]. 1997 [citado 9 de junho de 2024];8(1):118–25. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9013456/

64. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. Cad Saude Publica [Internet]. julho de 2012;28(7):1223–38. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000700002&lng=pt&tlng=pt

65. Ministério da Saúde. Transplantes - Série histórica [Internet]. 2022 [citado 11 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/estatisticas/transplantes-serie-historica

66. Conitec. Relatório de recomendação - Letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores soropositivos para CMV (R+) submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico [Internet]. Brasília; 2022 nov [citado 14 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221208_relatorio_letermovir_para_cmv_pacientes_tcth.pdf

67. ClinicalTrials. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. 2024 [citado 24 de junho de 2024]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec

68. Cortellis. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. 2024 [citado 24 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do

69. Anvisa. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. 2024 [citado 24 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/

70. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Recommendations | Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant. Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant . 2019. p. 4–5.

71. Canadian Drug Expert Committee. CADTH Reimbursement Recommendation - Maribavir (Livtencity) [Internet]. 2022 [citado 8 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0720%20Livtencity%20-%20Confidential%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20October%206%2C%202022_For%20Posting.pdf

72. Australian Government. Department of Health and Aged Care. Pharmaceutical Benefits Scheme - December 2003 PBAC Outcomes - Positive Recommendations [Internet]. 2003 [citado 7 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2003-12/positive-recommendations

73. Scottish Medicines Consortium – SMC. Valganciclovir (Valcyte). 2011.

74. Hauté Autorité de Santé (HAS). L’avis de la commission de la Transparence - ROVALCYTE [Internet]. 2008 [citado 23 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/rovalcyte_-_ct-5893.pdf

75. Hauté Autorité de Santé (HAS). L’avis de la commission de la Transparence - PREVYMIS [Internet]. 2018 [citado 8 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16715_PREVYMIS_PIC_INS_Avis3_CT16715.pdf

76. 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. setembro de 2007;7(9):2106–13.

77. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Hematol Oncol Clin North Am. fevereiro de 2011;25(1):151–69.

78. Health Sciences Library System. Elsevier Embase Search Filters [Internet]. 2024 [citado 28 de maio de 2024]. Disponível em: https://hsls.libguides.com/Embase-search-filters/systematic-reviews

79. ISSG. The ISSG Search Filter Resource [Internet]. The ISSG Search Filter Resource. 2024 [citado 28 de maio de 2024]. Disponível em: https://sites.google.com/a/york.ac.uk/issg-search-filters-resource/home?authuser=0

80. Rayyan - Intelligent Systematic Review [Internet]. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.rayyan.ai/

81. 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. 29 de março de 2021;n71.

82. Yang CW, Kim YO, Kim YS, Kim SY, Moon IS, Ahn HJ, et al. Clinical course of cytomegalovirus (CMV) viremia with and without ganciclovir treatment in CMV-seropositive kidney transplant recipients. Longitudinal follow-up of

CMV pp65 antigenemia assay. Am J Nephrol [Internet]. setembro de 1998 [citado 9 de junho de 2024];18(5):373–8. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9730559/

83. Koetz AC, Delbrück R, Furtwängler A, Hufert FT, Neumann-Haefelin D, Kirste G, et al. Cytomegalovirus pp65 antigen-guided preemptive therapy with ganciclovir in solid organ transplant recipients: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. Transplantation [Internet]. 15 de outubro de 2001 [citado 9 de junho de 2024];72(7):1325–7. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11602864/

84. Rayes. PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL TO ASSESS THE VALUE OF PREEMPTIVE ORAL THERAPY FOR CMV INFECTION FOLLOWING LIVER TRANSPLANTATION [Internet]. Clinical transplantation. 2001 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2001/09150/prospective_randomized_trial_to_assess_the_value.24.aspx

85. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and Safety of Valganciclovir vs. Oral Ganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. American Journal of Transplantation. abril de 2004;4(4):611–20.

86. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Midvedt K, Foss A, Åsberg A, et al. Pre-emptive therapy of CMVpp65 antigen positive renal transplant recipients with oral ganciclovir: a randomized, comparative study. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 1º de setembro de 2003 [citado 9 de junho de 2024];18(9):1899–908. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12937241/

87. Leray H, Mourad G, Chong G, Segondy M, Mion C. Prophylactic treatment of cytomegalovirus primary infection with ganciclovir in renal transplant recipients. Transplant Proc [Internet]. 1º de agosto de 1995 [citado 9 de junho de 2024];27(4):2448–2448. Disponível em: https://europepmc.org/article/med/7652875

88. Merigan TC, Renlund DG, Keay S, Bristow MR, Starnes V, O'Connell JB, et al. A Controlled Trial of Ganciclovir to Prevent Cytomegalovirus Disease after Heart Transplantation. New England Journal of Medicine [Internet]. 30 de abril de 1992 [citado 9 de junho de 2024];326(18):1182–6. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199204303261803

89. Rondeau. Effect of prophylactic ganciclovir on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients - PubMed [Internet]. 1993 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8255520/

90. Cohen AT, O'Grady JG, Sutherland S, Sallie R, Tan K -C, Williams R. Controlled trial of prophylactic versus therapeutic use of ganciclovir after liver transplantation in adults. J Med Virol [Internet]. 1º de maio de 1993 [citado 9 de junho de 2024];40(1):5–9. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.1890400103

91. Macdonald PS, Keogh AM, Marshman D, Richens D, Harvison A, Kaan - AM, et al. A double-blind placebo-controlled trial of low-dose ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. J Heart Lung Transplant [Internet]. 1º de janeiro de 1995 [citado 9 de junho de 2024];14(1 Pt 1):32–8. Disponível em: https://europepmc.org/article/med/7727473

92. C Pouteil-Noble. Cytomegalovirus prophylaxis by ganciclovir followed by high-dose acyclovir in renal transplantation: a randomized, controlled trial - PubMed [Internet]. 1996 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8908072/

93. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJC, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Lancet. 13 de dezembro de 1997;350(9093):1729–33.

94. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 18 de outubro de 2011 [citado 23 de junho de 2024];343(7829). Disponível em: https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928

95. 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.

96. Palmer SM, Limaye AP, Banks M, Gallup D, Chapman J, Lawrence EC, et al. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 15 de junho de 2010;152(12):761–9.

97. Togashi J, Sugawara Y, Hashimoto M, Tamura S, Kaneko J, Aoki T, et al. Oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir as preemptive treatment for cytomegalovirus infection after living donor liver transplantation: a randomized trial. Biosci Trends. 2011;5(5):217–22.

98. Chawla JS, Ghobadi A, Mosley J, Verkruyse L, Trinkaus K, Abboud CN, et al. Oral valganciclovir versus ganciclovir as delayed pre-emptive therapy for patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: a pilot trial (04-0274) and review of the literature. Transplant Infectious Disease. 28 de junho de 2012;14(3):259–67.

99. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2ed ed. 2014 [citado 20 de março de 2023]. 132 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf

100. Kunst N, Siu A, Drummond M, Grimm SE, Grutters J, Husereau D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards - Value of Information (CHEERS-VOI): Explanation and Elaboration. Value Health [Internet]. 1º de outubro de 2023 [citado 9 de junho de 2024];26(10):1461–73. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37414276/

101. Diaz L, Rosales J, Rosso F, Rosales M, Estacio M, Manzi E, et al. Cytomegalovirus disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation, experience over 8 years. Hematol Transfus Cell Ther. janeiro de 2020;42(1):18–24.

102. Conti DJ. Preemptive Ganciclovir Therapy in Cytomegalovirus-Seropositive Renal Transplants Recipients. Archives of Surgery. 1º de novembro de 1995;130(11):1217.

103. Ministério da Saúde FOC. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Ministério da Saúde. 2018;118.

104. Eurofarma. Ganciclovir sódico - Bula para profissional de saúde.

105. Brasil. Banco de Preços em Saúde. [Internet]. BPS - Banco de Preços em Saúde. Ministério da Saúde. 2024 [citado 30 de novembro de 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos

106. OMS. Child growth standards [Internet]. [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards

107. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, et al. Valganciclovir for the Prevention of Complications of Late Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Ann Intern Med. 6 de janeiro de 2015;162(1):1–10.

108. 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(4).

109. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 28 de fevereiro de 2013;

110. Brasil. Relatório de Transplantes Realizados (Brasil) - Evolução 2001 - 2022 [Internet]. 2023 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/estatisticas/transplantes-serie-historica/transplantes-realizados/relatorio-de-transplantes-realizados-brasil-evolucao-2001-2022/view

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise Impacto Orçamentário

Valganciclovir e ganciclovir para profilaxia e tratamento de infecções por CMV em pacientes pós-transplantes

Julho de 2024

APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da incorporação dos medicamentos valganciclovir comprimido e do ganciclovir intravenoso para o tratamento e a profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (CGSNT/DAET/SAES/MS). O presente estudo foi elaborado pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário do valganciclovir e do ganciclovir, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

CONFLITO DE INTERESSES

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

INTRODUÇÃO

Foram realizadas análises para estimar o impacto orçamentário da incorporação no SUS do ganciclovir intravenoso (bolsa com 250 mL) e valganciclovir oral (comprimido 450 mg). As análises de impacto orçamentário (AIO) comparam a incorporação dos medicamentos ao cenário atual, em três indicações terapêuticas: profilaxia, terapia preemptiva para a infecção e tratamento da doença por CMV. Especificamente, foram realizadas quatro AIO para: profilaxia em TOS, profilaxia em TCTH, terapia preemptiva em TOS e tratamento em TOS e TCTH.

MÉTODOS

Perspectiva

A AIO adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme recomendado pela Diretriz Metodológica de AIO do Ministério da Saúde[64].

Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2025 a 2029), em concordância com o recomendado pela Diretriz Metodológica de AIO do Ministério da Saúde[64].

Preço proposto para incorporação

Os preços dos medicamentos foram definidos como a média ponderada dos preços praticados em compras públicas registradas no BPS nos últimos 18 meses (Quadro 38. Custos unitários de ganciclovir e valganciclovir considerados na AIO). A consulta ao BPS foi realizada em maio de 2024.

Quadro 38. Custos unitários de ganciclovir e valganciclovir considerados na AIO

Medicamento	Apresentação	Preço praticado em compras públicas*
Ganciclovir Sódico 1 mg/mL	Solução para infusão em bolsa de 250 mL	R$ 80,57
Cloridrato de Valganciclovir 450 mg	Comprimido revestido	R$ 119,11

*Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses, obtida via Banco de Preços em Saúde (BPS). Consulta realizada em 8/5/2024.

Custos de tratamento

Os custos adotados para a prevenção e o tratamento são referentes aos custos diretos de aquisição dos medicamentos e custos diários de internação e administração. Não foram considerados os custos de monitoramento da atividade viral, visto que os testes diagnósticos de PCR e antigenemia pp65 não estão disponíveis no SUS. Além disso, o acompanhamento pós-transplante é inerente à população indicada e não se altera conforme uso das tecnologias

avaliadas, portanto foi considerado aceitável a adoção apenas dos custos de aquisição medicamentos, internação e administração.

Os custos de aquisição de cada medicamento foram estimados considerando os respectivos esquemas posológicos, tempos de uso e os preços de compras públicas. Os cálculos consideraram um peso médio de 70 kg por indivíduo tratado. Foram considerados custos de tratamentos para as respectivas formas de prevenção e população.

Foram considerados os custos de internação para a fase de indução com ganciclovir e os custos de administração para a fase de manutenção com ganciclovir. Considerando a forma oral de valganciclovir, não foram considerados os custos de internação e administração do medicamento.

Para a profilaxia em TCTH, TOS e terapia preemptiva em TOS, foram adotados os custos descritos nos

Quadro **5**, Quadro 6 e

Quadro 7, respectivamente.

Para o tratamento da doença por CMV em TOS e TCTH, foram adotados os custos descritos na Tabela 32 e na Tabela 33.

Tabela 32. Microcusteio Ganciclovir para tratamento da doença por CMV em TOS e TCTH

Parâmetro	Quantidade	Frequência	Custo unitário	Custo total	Referência
Ganciclovir 5 mg/kg/BID/ (bolsa 250mL) - indução	4	18 dias	R$ 80,57	R$ 5.801,04	BPS[105]
Ganciclovir 5 mg/kg/dia (bolsa 250mL) - MID manutenção	2	31 dias	R$ 80,57	R$ 4.995,34	BPS[105]
Peso paciente (kg)	70	-	-	-	OMS[106]
Internação hospitalar	1	18	R$ 23	R$ 414	SIGTAP[47]
Administração de medicamento	1	31	R$0,63	R$ 19,53	SIGTAP[47]
Total				**R$ 11.229,91**	

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 33. Microcusteio Valganciclovir para tratamento da doença por CMV em TOS e TCTH

Parâmetro	Quantidade	Frequência	Custo unitário	Custo total	Referência
Valganciclovir 450mg BID - indução	4	21 dias	R$119,11	R$ 10.005,24	BPS[105]
Valganciclovir 450mg MID - manutenção	2	28 dias	R$119,11	R$ 6.670,16	BPS[105]
Total				**R$ 16.675,40**	

Fonte: Elaboração própria.

Foram considerados os custos da terapia preemptiva para o percentual de indivíduos que manifestam a infecção por CMV após a profilaxia. Também foram considerados os custos do tratamento para o percentual de indivíduos que manifestam a doença por CMV após a terapia preemptiva.

Considerando que o tratamento da doença por CMV com ganciclovir ou com valganciclovir não está previsto em bula e não foram encontradas evidências para esta condição quando comparado ao placebo[104]. O custo do tratamento com ganciclovir foi estimado considerando a prática clínica e se baseando no esquema posológico do ECR comparativo entre ganciclovir e valganciclovir[76]. Os custos do tratamento consideram os custos de internação na fase de indução e custos de administração na fase de manutenção (Quadro 30. Custos para tratamento da doença por CMV com ganciclovir).

População

A população incluída na AIO refere-se aos indivíduos adultos e pediátricos submetidos ao TOS ou TCTH. Para a estimativa da população elegível, foi adotado o método de estimativa epidemiológica.

Para calcular a 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[110] (Tabela 34).

Tabela 34. Transplantes realizados no SUS (2013 a 2022)

Tipo de transplante	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Cardíaco	268	309	353	357	380	358	383	308	334	363
Hepático	1.726	1.756	1.816	1.879	2.118	2.217	2.265	2.075	2.058	2.162
Pulmonar	79	68	74	92	112	121	106	65	84	106
Renal	5.288	5.423	5.409	5.496	5.950	6.007	6.327	4.840	4.832	5.402
Pancreático	42	42	20	26	24	44	47	40	45	21
Pâncreas Rim	121	98	101	109	88	106	130	108	117	113
Autólogo	1.327	1.286	1.273	1.502	1.454	1.756	2.221	1.696	1.821	1.892
Alogênico	786	790	829	861	935	1.123	1.269	1.186	1.359	1.493
Total	**9.637**	**9.772**	**9.875**	**10.322**	**11.061**	**11.732**	**12.748**	**10.318**	**10.650**	**11.552**

Fonte: Sistema Nacional de Transplantes[110].

A taxa de crescimento anual foi calculada para cada tipo de transplante realizado nesse período. Observou-se que as taxas de crescimento durante a pandemia de COVID-19 foram discrepantes em relação aos anos anteriores, portanto, foi considerada a média de crescimento anual dos anos pré-pandemia (Tabela 35).

Tabela 35. Taxa de crescimento anual de transplantes realizados

Tipo de transplante	Média total	Média pré-pandemia	Média 2020-2022
Cardíaco	4,0%	6,4%	-0,8%
Hepático	2,7%	4,7%	-1,4%
Pulmonar	5,9%	6,1%	5,6%
Renal	0,7%	3,1%	-4,0%
Pancreático	0,5%	10,0%	-18,6%
Pâncreas Rim	0,4%	2,6%	-4,0%
Autólogo	5,1%	9,7%	-4,1%
Alogênico	7,7%	8,5%	6,0%
Total	3,4%	**6,4%**	-2,7%

Fonte: Elaboração própria.

A projeção de transplantes para o período de 2025 a 2029 foi calculada a partir da quantidade de transplantes realizados em 2022, conforme divulgado pelo SNT, utilizando uma taxa de crescimento de 6,4% ao ano (Tabela 36).

Tabela 36. Projeção de transplantes a serem realizados (2025 a 2029)

Tipo de transplante	2025	2026	2027	2028	2029
Cardíaco	408	424	441	459	477
Hepático	2.340	2.402	2.466	2.532	2.600
Pulmonar	126	133	141	150	159
Renal	5.521	5.562	5.602	5.643	5.684
Pancreático	21	21	22	22	22
Pâncreas Rim	114	115	115	116	116
Autólogo	2.194	2.305	2.422	2.545	2.674
Alogênico	1.863	2.006	2.159	2.324	2.502
Total	**12.588**	**12.969**	**13.370**	**13.791**	**14.234**

Fonte: Elaboração própria.

Os medicamentos ganciclovir e valganciclovir são aprovados para a prevenção de doença causada pelo CMV, conforme indicação nas respectivas bulas[104]. No entanto, as populações contempladas nas indicações dos medicamentos

são diferentes. O ganciclovir é aprovado para a prevenção em receptores de transplante, abrangendo a população submetida a TOS ou TCTH[37]. Ao passo que o valganciclovir é aprovado para a profilaxia em indivíduos receptores de órgãos sólidos de alto risco (D+/R-) a risco moderado (D+/R+ ou D-/R+)[41]. A revisão de literatura identificou que existem evidências de ganciclovir para a profilaxia e terapia preemptiva, ambas para TCTH e TOS. No entanto, para o valganciclovir as evidências se restringem à profilaxia em TOS e TCTH e terapia preemptiva em TOS.

Diante disso, as populações elegíveis para o uso dos medicamentos ganciclovir e valganciclovir variam conforme o tipo de prevenção - profilaxia ou terapia preemptiva -, bem como para a população com TOS ou TCTH. Por essas razões, as populações elegíveis foram estratificadas conforme transplante realizado e indicação de prevenção.

Profilaxia e TOS

A profilaxia em indivíduos submetidos ao TOS pode ser realizada com ganciclovir ou valganciclovir. Os receptores de transplante de rim e de pâncreas-rim foram estratificados, pois a profilaxia com valganciclovir para estes indivíduos possui tempo e custo maior (Tabela 37).

Tabela 37. População elegível para profilaxia em TOS (2025 a 2029)

Tipo de transplante	2025	2026	2027	2028	2029
TOS - exceto rim	2.895	2.982	3.071	3.163	3.257
Rim	5.636	5.677	5.718	5.759	5.801
Total	**8.531**	**8.658**	**8.788**	**8.922**	**9.058**

Fonte: Elaboração própria.

Desta população, foram estimados os indivíduos que apresentam a infecção por CMV e posteriormente a doença por CMV. Os percentuais de ocorrência destes desfechos clínicos são apresentados na Tabela 18.

Profilaxia e TCTH

A profilaxia em indivíduos submetidos ao TCTH pode ser realizada com ganciclovir e valganciclovir. A população elegível é apresentada na Tabela 38.

Tabela 38. População elegível para profilaxia em TCTH (2025 a 2029)

Tipo de transplante	2025	2026	2027	2028	2029
Autólogo	2.194	2.305	2.422	2.545	2.674
Alogênico	1.863	2.006	2.159	2.324	2.502
Total	**4.057**	**4.311**	**4.581**	**4.869**	**5.176**

Fonte: Elaboração própria.

Desta população, foram estimados os indivíduos que apresentam a infecção por CMV e posteriormente a doença por CMV. Os percentuais de ocorrência destes desfechos clínicos são apresentados na Tabela 13.

Terapia preemptiva e TOS

A profilaxia em indivíduos submetidos ao TCTH pode ser realizada com ganciclovir e valganciclovir. A população elegível é apresentada na

Tabela 39.

Tabela 39. População elegível para terapia preemptiva em TOS (2025 a 2029)

Tipo de transplante	2025	2026	2027	2028	2029
Cardíaco	181	189	196	204	212
Hepático	1.040	1.068	1.096	1.125	1.156
Pulmonar	56	59	63	67	70
Renal	2.454	2.472	2.490	2.508	2.526
Pancreático	9	10	10	10	10
Pâncreas Rim	51	51	51	52	52
Total	**3.792**	**3.848**	**3.906**	**3.965**	**4.026**

Fonte: Elaboração própria.

Desta população, foram estimados os indivíduos que apresentam a doença por CMV. O percentual de ocorrência deste desfecho clínico é apresentado na Tabela 24.

Tratamento da doença por CMV em TCTH e TOS

De acordo com as diretrizes internacionais, o tratamento da doença por CMV pode ser realizado com ganciclovir e valganciclovir, em indivíduos submetidos ao TCTH e TOS[104]. A população elegível ao tratamento foi estimada conforme diferentes possibilidades de incorporação da profilaxia e preemptiva, em três abrangências diferentes: com a

incorporação da profilaxia, com a incorporação da terapia preemptiva e sem a incorporação da prevenção. A estimativa da população elegível varia em razão das diferentes probabilidades de ocorrência da doença por CMV entre os indivíduos que são submetidos à prevenção e os que não recebem intervenções preventivas.

As populações foram estimadas a partir do total de transplantes previstos para o período e, adicionalmente, foram consideradas as incidências de doença de CMV entre os respectivos grupos com profilaxia, terapia preemptiva ou ausência de intervenção. As probabilidades adotadas estão descritas na Tabela 40.

Tabela 40. Probabilidades de incidência de doença por CMV para cálculo da população elegível ao tratamento

Parâmetro	Percentual	Referência
Incidência de doença por CMV com profilaxia em TOS	14,99%	Vernooij et al., 2024[56]
Incidência de doença por CMV com profilaxia em TCTH	9,63%	Gagelmann et al., 2018[51]
Incidência de doença por CMV com terapia preemptiva em TOS e TCTH	9,09%	Conti et al., 1995 [60]
Incidência de doença por CMV sem prevenção em TOS	29,95%	Vernooij et al., 2024 [56]
Incidência de doença por CMV sem prevenção em TCTH	8,19%	Gagelmann et al., 2018 [51]

Fonte: Elaboração própria.

i. População elegível ao tratamento após a profilaxia

A população foi calculada considerando todos os indivíduos elegíveis à profilaxia e o percentual de incidência de doença por CMV após a profilaxia (Tabela 41).

Tabela 41. População elegível para tratamento após a profilaxia

Tipo de transplante	2025	2026	2027	2028	2029
Cardíaco	61	64	66	69	72
Hepático	351	360	370	380	390
Pulmonar	19	20	21	22	24
Renal	828	834	840	846	852
Pancreático	3	3	3	3	3
Pâncreas Rim	17	17	17	17	17
Autólogo	211	222	233	245	257
Alogênico	179	193	208	224	241
Total	**1.669**	**1.713**	**1.758**	**1.806**	**1.856**

Fonte: Elaboração própria.

ii. População elegível ao tratamento após a terapia preemptiva

A população foi calculada considerando todos os indivíduos elegíveis à terapia preemptiva e o percentual de incidência de doença por CMV após a terapia preemptiva (Tabela 42).

Tabela 42. População elegível para tratamento após a terapia preemptiva

Tipo de transplante	2025	2026	2027	2028	2029
Cardíaco	16	17	18	19	19
Hepático	95	97	100	102	105
Pulmonar	5	5	6	6	6
Renal	223	225	226	228	230
Pancreático	1	1	1	1	1
Pâncreas Rim	5	5	5	5	5
Autólogo	23	24	25	27	28
Alogênico	19	21	23	24	26
Total	**387**	**395**	**403**	**411**	**420**

Fonte: Elaboração própria.

iii. População elegível ao tratamento sem prevenção (profilaxia ou terapia preemptiva)

A população foi calculada considerando todos os indivíduos submetidos ao transplante e o percentual de incidência de doença por CMV sem intervenções preventivas (Tabela 43).

Tabela 43. População elegível para tratamento sem prevenção

Tipo de transplante	2025	2026	2027	2028	2029
Cardíaco	122	127	132	137	143
Hepático	701	719	739	758	779
Pulmonar	38	40	42	45	48
Renal	1.654	1.666	1.678	1.690	1.702
Pancreático	6	6	6	6	7
Pâncreas Rim	34	34	35	35	35
Autólogo	180	189	198	208	219
Alogênico	153	164	177	190	205
Total	**2.887**	**2.946**	**3.007**	**3.071**	**3.137**

Fonte: Elaboração própria.

Market share

A participação de mercado foi estimada em dois cenários, os quais consideram a difusão das tecnologias em diferentes percentuais ao ano. O Cenário 1 estima que os medicamentos iniciam o primeiro ano com 50% da participação do mercado e atingem 90% no quinto ano, adotando diferentes percentuais de compartilhamento de mercado entre os medicamentos. O Cenário 2 estima que os medicamentos iniciam o primeiro ano com 90% da participação do mercado e mantém 90% até o quinto ano, adotando diferentes percentuais de compartilhamento de mercado entre os medicamentos. O *market share* adotado na profilaxia ou na terapia preemptiva está descrito na Tabela 44.

Tabela 44. Cenários de *market share* para o ganciclovir e valganciclovir

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário 1					
Ausência de tratamento	50%	40%	30%	20%	10%
Ganciclovir	40%	40%	40%	40%	40%
Valganciclovir	10%	20%	30%	40%	50%
Cenário 2					
Ausência de tratamento	10%	10%	10%	10%	10%
Ganciclovir	50%	40%	30%	20%	10%
Valganciclovir	40%	50%	60%	70%	80%

Fonte: Elaboração própria.

RESULTADOS

Os resultados da AIO são apresentados conforme as diferentes populações e indicações terapêuticas.

Profilaxia e TOS

A Tabela 45 apresenta o resultado da AIO considerando todos os cenários propostos para a profilaxia em indivíduos submetidos ao TCTH. No Cenário proposto 1, a incorporação dos dois antivirais resultou em um custo acumulado de R$ 384.138.485,08 para o ganciclovir e de R$ 539.497.724,61 para o valganciclovir, com custo acumulado de R$ 923.636.209,69 para ambos os medicamentos. No Cenário proposto 2, a incorporação dos dois antivirais resultou em um custo acumulado de R$ 285.224.309,86 para o ganciclovir e de R$ 1.074.704.891,65 para o valganciclovir, com custo acumulado de R$ 1.359.929.201,51 para ambos os medicamentos.

Tabela 45. Impacto orçamentário da profilaxia em TOS

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
Cenário 1 (R$)						
Ausência de profilaxia	-	-	-	-	-	-

Ganciclovir	74.551.451,85	75.662.438,57	76.800.126,48	77.965.378,31	79.159.089,87	384.138.485,08
Valganciclovir	34.830.944,39	70.494.419,61	107.015.547,38	144.420.460,86	182.736.352,38	539.497.724,61
Ganciclovir + valganciclovir	109.382.396,24	146.156.858,18	183.815.673,86	222.385.839,16	261.895.442,25	923.636.209,69
			Cenário 2 (R$)			
Ausência de profilaxia	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	93.189.314,81	75.662.438,57	57.600.094,86	38.982.689,15	19.789.772,47	285.224.309,86
Valganciclovir	139.323.777,56	176.236.049,03	214.031.094,75	252.735.806,50	292.378.163,80	1.074.704.891,65
Ganciclovir + valganciclovir	232.513.092,38	251.898.487,60	271.631.189,61	291.718.495,65	312.167.936,27	1.359.929.201,51

Fonte: Elaboração própria.

Profilaxia e TCTH

A Tabela 46 apresenta o resultado da AIO considerando todos os cenários propostos para a profilaxia em indivíduos submetidos ao TCTH. No Cenário proposto 1, a incorporação dos dois antivirais resultou em um custo acumulado de R$ 176.049.232,67 para o ganciclovir e de R$ 314.568.423,97 para o valganciclovir, com custo acumulado de R$ 490.617.656,64 para ambos os medicamentos. No Cenário proposto 2, a incorporação dos dois antivirais resultou em um custo acumulado de R$126.685.116,48 para o ganciclovir e de R$ 616.883.224,34 para o valganciclovir, com custo acumulado de R$ 743.568.340,82 para ambos os medicamentos.

Tabela 46. Impacto orçamentário da profilaxia em TCTH

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
			Cenário 1			
Ausência de profilaxia	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	31.062.092,15	33.004.912,83	35.074.437,54	37.279.251,09	39.628.539,06	176.049.232,67
Valganciclovir	17.780.121,40	37.784.406,41	60.230.433,40	85.355.436,70	113.418.026,06	314.568.423,97
Ganciclovir + valganciclovir	48.842.213,54	70.789.319,24	95.304.870,95	122.634.687,80	153.046.565,12	490.617.656,64
			Cenário 2			
Ausência de profilaxia	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	38.827.615,18	33.004.912,83	26.305.828,16	18.639.625,55	9.907.134,77	126.685.116,48
Valganciclovir	71.120.485,58	94.461.016,02	120.460.866,81	149.372.014,23	181.468.841,69	616.883.224,34
Ganciclovir + valganciclovir	109.948.100,77	127.465.928,85	146.766.694,96	168.011.639,78	191.375.976,46	743.568.340,82

Fonte: Elaboração própria.

Terapia preemptiva e TOS

ATabela 47 apresenta o resultado da AIO considerando todos os cenários propostos para a profilaxia em indivíduos submetidos ao TCTH. No Cenário proposto 1, a incorporação dos dois antivirais resultou em um custo acumulado de R$ 64.206.245,60 para o ganciclovir e de R$ 25.785.482,19 para o valganciclovir, com custo acumulado de R$ 89.991.727,79 para ambos os medicamentos. No Cenário proposto 2, a incorporação dos dois antivirais resultou em um custo acumulado de R$ 47.673.385,52 para o ganciclovir e de R$ 51.315.792,84 para o valganciclovir, com custo acumulado de R$ 98.989.178,36 para ambos os medicamentos.

Tabela 47. Impacto orçamentário da terapia preemptiva em TOS

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
			Cenário 1			
Ausência de terapia preemptiva	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	12.460.789,57	12.646.483,76	12.836.640,88	13.031.405,14	13.230.926,25	64.206.245,60
Valganciclovir	1.651.593,37	3.352.411,76	5.104.229,76	6.908.898,42	8.768.348,89	25.785.482,19
Ganciclovir + valganciclovir	14.112.382,94	15.998.895,52	17.940.870,64	19.940.303,55	21.999.275,14	89.991.727,79
			Cenário 2			
Ausência de terapia preemptiva	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	15.575.986,96	12.646.483,76	9.627.480,66	6.515.702,57	3.307.731,56	47.673.385,52
Valganciclovir	6.606.373,48	8.381.029,40	10.208.459,52	12.090.572,23	14.029.358,22	51.315.792,84
Ganciclovir + valganciclovir	22.182.360,44	21.027.513,16	19.835.940,18	18.606.274,80	17.337.089,78	98.989.178,36

Fonte: Elaboração própria.

Tratamento da doença por CMV em TCTH e TOS

Os resultados da AIO para o tratamento da doença por CMV são apresentados conforme as diferentes possibilidades de incorporação da profilaxia e preemptiva, em três abrangências diferentes: com a incorporação da profilaxia, incorporação da terapia preemptiva e sem a incorporação da prevenção.

i. População elegível ao tratamento após a profilaxia

A Tabela 48 apresenta o resultado da AIO considerando todos os cenários propostos para o tratamento da doença por CMV em indivíduos submetidos ao TCTH e TOS, que foram submetidos à profilaxia previamente. No Cenário proposto 1, a incorporação dos dois antivirais resultou em um custo acumulado de R$ 39.543.512,15 para o ganciclovir e de R$ 44.817.337,09 para o valganciclovir, com custo acumulado de R$ 84.360.849,24 para ambos os medicamentos. No Cenário

proposto 2, a incorporação dos dois antivirais resultou em um custo acumulado de R$ 29.133.403,81 para o ganciclovir e de R$ 88.856.239,62 para o valganciclovir, com custo acumulado de R$ 117.989.643,43 para ambos os medicamentos.

Tabela 48. Impacto orçamentário do tratamento da doença por CMV após profilaxia em TCTH e TOS

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
Cenário 1						
Ausência de tratamento	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	7.498.982,48	7.694.347,26	7.898.927,84	8.113.275,71	8.337.978,87	39.543.512,15
Valganciclovir	2.783.827,57	5.712.704,66	8.796.894,72	12.047.480,15	15.476.430,00	44.817.337,09
Ganciclovir + valganciclovir	10.282.810,06	13.407.051,91	16.695.822,55	20.160.755,86	23.814.408,87	84.360.849,24
Cenário 2						
Ausência de tratamento	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	9.373.728,10	7.694.347,26	5.924.195,88	4.056.637,85	2.084.494,72	29.133.403,81
Valganciclovir	11.135.310,30	14.281.761,64	17.593.789,43	21.083.090,26	24.762.288,00	88.856.239,62
Ganciclovir + valganciclovir	20.509.038,40	21.976.108,90	23.517.985,31	25.139.728,11	26.846.782,72	117.989.643,43

Fonte: Elaboração própria.

ii. População elegível ao tratamento após a terapia preemptiva

A Tabela 49 apresenta o resultado da AIO considerando todos os cenários propostos para o tratamento da doença por CMV em indivíduos submetidos ao TCTH e TOS, que foram submetidos à terapia preemptiva previamente. No Cenário proposto 1, a incorporação dos dois antivirais resultou em um custo acumulado de R$ 9.057.820,10 para o ganciclovir e de R$ 10.225.080,68 para o valganciclovir, com custo acumulado de R$ 19.282.900,78 para ambos os medicamentos. No Cenário proposto 2, a incorporação dos dois antivirais resultou em um custo acumulado de R$ 6.700.734,26 para o ganciclovir e de R$ 20.312.612,99 para o valganciclovir, com custo acumulado de R$ 27.013.347,25 para ambos os medicamentos.

Tabela 49. Impacto orçamentário do tratamento da doença por CMV após terapia preemptiva em TCTH e TOS

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
Cenário 1						
Ausência de tratamento	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	1.738.848,42	1.773.838,78	1.810.160,85	1.847.885,22	1.887.086,83	9.057.820,10
Valganciclovir	645.508,13	1.316.995,02	2.015.943,78	2.743.942,31	3.502.691,44	10.225.080,68
Ganciclovir + valganciclovir	2.384.356,55	3.090.833,80	3.826.104,63	4.591.827,53	5.389.778,27	19.282.900,78

Cenário 2						
Ausência de tratamento	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	2.173.560,53	1.773.838,78	1.357.620,64	923.942,61	471.771,71	6.700.734,26
Valganciclovir	2.582.032,53	3.292.487,56	4.031.887,56	4.801.899,04	5.604.306,30	20.312.612,99
Ganciclovir + valganciclovir	4.755.593,06	5.066.326,33	5.389.508,19	5.725.841,65	6.076.078,01	27.013.347,25

Fonte: Elaboração própria.

iii. População elegível ao tratamento sem prevenção (profilaxia ou terapia preemptiva)

A

Tabela 50 apresenta o resultado da AIO considerando todos os cenários propostos para o tratamento da doença por CMV em indivíduos submetidos ao TCTH e TOS, que não foram submetidos à prevenção previamente. No Cenário proposto 1, a incorporação dos dois antivirais resultou em um custo acumulado de R$ 67.596.158,06 para o ganciclovir e de R$ 76.320.804,20 para o valganciclovir, com custo acumulado de R$ 143.916.962,27 para ambos os medicamentos. No Cenário proposto 2, a incorporação dos dois antivirais resultou em um custo acumulado de R$ 49.996.623,70 para o ganciclovir e de R$ 151.601.436,96 para o valganciclovir, com custo acumulado de R$ 201.598.060,66 para ambos os medicamentos.

Tabela 50. Impacto orçamentário do tratamento da doença por CMV sem prevenção em TCTH e TOS

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
Cenário 1						
Ausência de tratamento	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	12.969.478,73	13.233.879,20	13.508.479,54	13.793.825,16	14.090.495,43	67.596.158,06
Valganciclovir	4.814.625,53	9.825.556,44	15.044.152,16	20.482.581,98	26.153.888,09	76.320.804,20
Ganciclovir + valganciclovir	17.784.104,26	23.059.435,64	28.552.631,70	34.276.407,14	40.244.383,53	143.916.962,27
Cenário 2						
Ausência de tratamento	-	-	-	-	-	-
Ganciclovir	16.211.848,41	13.233.879,20	10.131.359,66	6.896.912,58	3.522.623,86	49.996.623,70

Valganciclovir	19.258.502,12	24.563.891,11	30.088.304,32	35.844.518,46	41.846.220,95	151.601.436,96
Ganciclovir + valganciclovir	35.470.350,54	37.797.770,31	40.219.663,98	42.741.431,04	45.368.844,81	201.598.060,66

Fonte: Elaboração própria.

LIMITAÇÕES

A AIO estima a população elegível a partir da média de transplantes realizados no Brasil, entretanto não considera no cálculo o percentual de mortalidade entre os indivíduos que realizam o procedimento. As populações estimadas para a profilaxia e terapia preemptiva podem estar superestimadas.

O modelo considerou que a terapia preemptiva em indivíduos que desenvolvem infecção por CMV após a profilaxia, assim como o tratamento da doença por CMV após a terapia preemptiva, são realizados exclusivamente com ganciclovir. Para estas situações clínicas que surgem após a primeira intervenção, adotou-se como padrão a utilização do ganciclovir tanto na terapia preemptiva quanto no tratamento da doença.

A AIO considerou o tempo de profilaxia, terapia preemptiva e tratamento descritos em estudos clínicos. No entanto, há incertezas quanto à duração dessas intervenções terapêuticas, o que introduz incerteza nos custos das mesmas.

REFERÊNCIAS

1. Donadeu L, Revilla-López E, Jarque M, Crespo E, Torija A, Bravo C, et al. CMV-Specific cell-mediated immunity predicts a high level of CMV replication after prophylaxis withdrawal in lung transplant recipients. Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2021;224(3):526–31. Disponível em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014167496&from=export

2. Peffault De Latour R, Chevallier P, Blaise D, Alami S, Lévy-Bachelot L, Allavoine T, et al. Clinical and economic impact of treated CMV infection in adult CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Med Virol [Internet]. 2020;92(12):3665–73. Disponível em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005430302&from=export

3. Nordham KD, Ninokawa S. The history of organ transplantation. Baylor University Medical Center Proceedings. 2 de janeiro de 2022;35(1):124–8.

4. Leeson S, Desai SP. Medical and Ethical Challenges During the First Successful Human Kidney Transplantation in 1954 at Peter Bent Brigham Hospital, Boston. Anesth Analg. janeiro de 2015;120(1):239–45.

5. Pêgo-Fernandes PM, Garcia VD. Estado atual do transplante no Brasil. Diagnóstico e Tratamento [Internet]. 2010;15(2):51–3. Disponível em: www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXV_n3/index.

6. Guerra Junior AA, Acúrcio F de A, Andrade EIG, Cherchiglia ML, Cesar CC, Queiroz OV de, et al. Ciclosporina versus tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos. Cad Saude Publica. janeiro de 2010;26(1):163–74.

7. Ministério da Saúde e Bio-Manguinhos/Fiocruz. Brasil registra o maior número de transplantes de órgãos em 10 anos [Internet]. 2024 [citado 13 de maio de 2024]. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/noticia/brasil-registra-o-maior-numero-de-transplantes-de-orgaos-em-10-anos#:~:text=Com%204.514%20cirurgias%20realizadas%2C%20o,homens%20e%2017.165%20s%C3%A3o%20mulheres

8. Kumar R, Ison MG. Opportunistic Infections in Transplant Patients. Infect Dis Clin North Am. dezembro de 2019;33(4):1143–57.

9. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. American Journal of Transplantation. fevereiro de 2013;13:24–40.

10. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 28 de setembro de 2019;33(9).

11. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. Microbiol Spectr. 12 de agosto de 2016;4(4).

12. Zakhour J, Allaw F, Haddad SF, Kanj SS. The Ten Most Common Questions on Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. Clin Hematol Int. 29 de dezembro de 2022;5(1):21–8.

13. Hakimi Z, Aballéa S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, et al. Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. Transplant Infectious Disease. 21 de outubro de 2017;19(5).

14. Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplantation: State of the Evidence. J Infect Dis. 5 de março de 2020;221(Supplement_1):S23–31.

15. Roman A, Manito N, Campistol JM, Cuervas-Mons V, Almenar L, Arias M, et al. The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients. Transplant Rev. abril de 2014;28(2):84–91.

16. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TMV, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. Clinics. julho de 2015;70(7):515–23.

17. 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. junho de 2018;102(6):900–31.

18. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Hematol Oncol Clin North Am. fevereiro de 2011;25(1):151–69.

19. Silva Junior HT, Tokat Y, Cai J, Singh I, Sandhu A, Demuth D, et al. Epidemiology, management, and burden of cytomegalovirus in solid organ transplant recipients in selected countries outside of Europe and North America: A systematic review. Transplant Infectious Disease. 31 de agosto de 2023;25(4).

20. de Matos SB, Meyer R, Lima FW de M. Cytomegalovirus Infection after Renal Transplantation: Occurrence, Clinical Features, and the Cutoff for Antigenemia in a University Hospital in Brazil. Infect Chemother. 2017;49(4):255.

21. 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. outubro de 2023;27:103253.

22. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consulta Medicamentos. 2024 [citado 21 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

23. Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. Drugs. 30 de julho de 2018;78(11):1085–103.

24. Lobato-Silva D de F. Citomegalovírus: epidemiologia baseada em dados de soroprevalência. Rev Pan-Amaz Saude. 2016;7:213–9.

25. BC Transplant. Medication guidelines for solid organ transplants. Provincial Health Services Authority [Internet]. 2021 [citado 20 de junho de 2024]; Disponível em: http://www.transplant.bc.ca/health-professionals/transplant-resources/transplant-clinical-guidelines/medication-guidelines

26. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 28 de setembro de 2019;33(9).

27. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. Kidney Int. fevereiro de 2010;77(4):299–311.

28. British Transplantation Society. UK Guideline on prevention and management of cytomegalovirus (cmv) infection and disease following solid organ transplantation [Internet]. 2022 [citado 20 de junho de 2024]. Disponível em:

https://bts.org.uk/uk-guideline-on-prevention-and-management-of-cytomegalovirus-cmv-infection-and-disease-following-solid-organ-transplantation/

29. 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(6):900–31.

30. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis. 1º de agosto de 2019;19(8):e260–72.

31. Vol. 2 No. 1 (2021): Journal of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy | JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY [Internet]. [citado 22 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.jbmtct.com.br/seer/index.php/jbmtct/issue/view/5

32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva; Consultas - Medicamentos. Anvisa [Internet]. [citado 20 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

33. Faulds D, Heel RC. Ganciclovir. Drugs. abril de 1990;39(4):597–638.

34. Pescovitz MD. Valganciclovir. Transplant Rev. abril de 2006;20(2):82–7.

35. Pescovitz MD. Valganciclovir: Recent Progress. American Journal of Transplantation. junho de 2010;10(6):1359–64.

36. Matthews T, Boehme R. Antiviral Activity and Mechanism of Action of Ganciclovir. Clinical Infectious Diseases. 1º de julho de 1988;10(Supplement_3):S490–4.

37. Halex Istar. Cymevir - Bula do profissional de saúde [Internet]. [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.halexistar.com.br/static/arquivos/downloads/bula-ps-3616199.pdf

38. Eurofarma Laboratórios S.A. Ganciclovir Sódico - Bula para profissional de saúde [Internet]. [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://cdn.eurofarma.com.br//wp-content/uploads/2016/09/Bula_Ganciclovir_Sodico_Profissional.pdf

39. Blau Farmacêutica. Ganvirax - Bula do profissional de saúde [Internet]. [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.blau.com.br/storage/app/media/Bulas%20Novas%20-%2029.08.17/bulapsganvirax.pdf

40. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consulta Medicamentos - Valganciclovir. 2024 [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=22079

41. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Valcyte - Bula do profissional de saúde [Internet]. 2024 [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/valcyte/Valcyte%20-%20Bula%20para%20Profissionais.pdf

42. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Bulário Eletrônico - Cymevir. 2024 [citado 5 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cymevir

43. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Bulário Eletrônico - Ganciclotrat. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=GANCICLOTRAT

44. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Bulário Eletrônico - Cloridrato de Valganciclovir Dr. Reddys Farmacêtuica do Brasil. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cloridrato%20de%20valganciclovir

45. Brasil. INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial [Internet]. Consulta à Base de Dados do INPI - Valganciclovir. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=805042&SearchParameter=VALGANCICLOVIR%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=

46. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consulta Medicamentos - Ganciclovir - Eurofarma. 2024 [citado 28 de maio de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510236400184/?substancia=5068

47. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [citado 12 de junho de 2024]. Disponível em: http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp

48. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021; Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_ptc.pdf

49. Chen K, Cheng MP, Hammond SP, Einsele H, Marty FM. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 28 de agosto de 2018;2(16):2159–75.

50. Winston DJ. Ganciclovir Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection and Disease in Allogeneic Bone Marrow Transplant Recipients: Results of a Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. Ann Intern Med. 1º de fevereiro de 1993;118(3):179.

51. Gagelmann N, Ljungman P, Styczynski J, Kröger N. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biology of Blood and Marrow Transplantation. outubro de 2018;24(10):2101–9.

52. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, Du Mond C, Cays M, Ebeling DF, et al. Early Treatment with Ganciclovir to Prevent Cytomegalovirus Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. New England Journal of Medicine. 5 de dezembro de 1991;325(23):1601–7.

53. Goodrich JM. Ganciclovir Prophylaxis To Prevent Cytomegalovirus Disease after Allogeneic Marrow Transplant. Ann Intern Med. 1º de fevereiro de 1993;118(3):173.

54. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study - PubMed [Internet]. [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8916975/

55. Raval AD, Kistler K, Tang Y, Murata Y, Snydman DR. Antiviral treatment approaches for cytomegalovirus prevention in kidney transplant recipients: A systematic review of randomized controlled trials. Transplant Rev. janeiro de 2021;35(1):100587.

56. Vernooij RW, Michael M, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3 de maio de 2024;2024(5).

57. Conti DJ, Freed BM, Gruber SA, Lempert N. Prophylaxis of primary cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. A trial of ganciclovir vs immunoglobulin. Arch Surg [Internet]. 1994 [citado 9 de junho de 2024];129(4):443–7. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8154971/

58. Ahsan N, Holman MJ, Sonderbye L, Langhoff E, Yang HC. Oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus infection in postkidney transplant "CMV at risk" recipients: A controlled, comparative study of two regimens (750 mg Bid and 500 mg Bid). Transplant Proc [Internet]. 1998 [citado 9 de junho de 2024];30(4):1383–5. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9636560/

59. Ruenroengbun N, Sapankaew T, Chaiyakittisopon K, Phoompoung P, Ngamprasertchai T. Efficacy and Safety of Antiviral Agents in Preventing Allograft Rejection Following CMV Prophylaxis in High-Risk Kidney Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Cell Infect Microbiol. 1º de abril de 2022;12.

60. Conti DJ. Preemptive Ganciclovir Therapy in Cytomegalovirus-Seropositive Renal Transplants Recipients. Archives of Surgery. 1º de novembro de 1995;130(11):1217.

61. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 28 de fevereiro de 2013;

62. Hibberd PL. Preemptive Ganciclovir Therapy To Prevent Cytomegalovirus Disease in Cytomegalovirus Antibody-Positive Renal Transplant Recipients. Ann Intern Med. 1º de julho de 1995;123(1):18.

63. Brennan DC, Garlock KA, Lippmann BA, Buller RS, Gaudreault-Keener M, Lowell JA, et al. Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy. J Am Soc Nephrol [Internet]. 1997 [citado 9 de junho de 2024];8(1):118–25. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9013456/

64. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. Cad Saude Publica [Internet]. julho de 2012;28(7):1223–38. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000700002&lng=pt&tlng=pt

65. Ministério da Saúde. Transplantes - Série histórica [Internet]. 2022 [citado 11 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/estatisticas/transplantes-serie-historica

66. Conitec. Relatório de recomendação - Letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores soropositivos para CMV (R+) submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico [Internet]. Brasília; 2022 nov [citado 14 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221208_relatorio_letermovir_para_cmv_pacientes_tcth.pdf

67. ClinicalTrials. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. 2024 [citado 24 de junho de 2024]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec

68. Cortellis. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. 2024 [citado 24 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do

69. Anvisa. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. 2024 [citado 24 de junho de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/

70. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Recommendations | Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant. Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant . 2019. p. 4–5.

71. Canadian Drug Expert Committee. CADTH Reimbursement Recommendation - Maribavir (Livtencity) [Internet]. 2022 [citado 8 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0720%20Livtencity%20-%20Confidential%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20October%206%2C%202022_For%20Posting.pdf

72. Australian Government. Department of Health and Aged Care. Pharmaceutical Benefits Scheme - December 2003 PBAC Outcomes - Positive Recommendations [Internet]. 2003 [citado 7 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2003-12/positive-recommendations

73. Scottish Medicines Consortium – SMC. Valganciclovir (Valcyte). 2011.

74. Hauté Autorité de Santé (HAS). L’avis de la commission de la Transparence - ROVALCYTE [Internet]. 2008 [citado 23 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/rovalcyte_-_ct-5893.pdf

75. Hauté Autorité de Santé (HAS). L’avis de la commission de la Transparence - PREVYMIS [Internet]. 2018 [citado 8 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16715_PREVYMIS_PIC_INS_Avis3_CT16715.pdf

76. 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. setembro de 2007;7(9):2106–13.

77. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Hematol Oncol Clin North Am. fevereiro de 2011;25(1):151–69.

78. Health Sciences Library System. Elsevier Embase Search Filters [Internet]. 2024 [citado 28 de maio de 2024]. Disponível em: https://hsls.libguides.com/Embase-search-filters/systematic-reviews

79. ISSG. The ISSG Search Filter Resource [Internet]. The ISSG Search Filter Resource. 2024 [citado 28 de maio de 2024]. Disponível em: https://sites.google.com/a/york.ac.uk/issg-search-filters-resource/home?authuser=0

80. Rayyan - Intelligent Systematic Review [Internet]. 2024 [citado 2 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.rayyan.ai/

81. 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. 29 de março de 2021;n71.

82. Yang CW, Kim YO, Kim YS, Kim SY, Moon IS, Ahn HJ, et al. Clinical course of cytomegalovirus (CMV) viremia with and without ganciclovir treatment in CMV-seropositive kidney transplant recipients. Longitudinal follow-up of

CMV pp65 antigenemia assay. Am J Nephrol [Internet]. setembro de 1998 [citado 9 de junho de 2024];18(5):373–8. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9730559/

83. Koetz AC, Delbrück R, Furtwängler A, Hufert FT, Neumann-Haefelin D, Kirste G, et al. Cytomegalovirus pp65 antigen-guided preemptive therapy with ganciclovir in solid organ transplant recipients: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. Transplantation [Internet]. 15 de outubro de 2001 [citado 9 de junho de 2024];72(7):1325–7. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11602864/

84. Rayes. PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL TO ASSESS THE VALUE OF PREEMPTIVE ORAL THERAPY FOR CMV INFECTION FOLLOWING LIVER TRANSPLANTATION [Internet]. Clinical transplantation. 2001 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2001/09150/prospective_randomized_trial_to_assess_the_value.24.aspx

85. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and Safety of Valganciclovir vs. Oral Ganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. American Journal of Transplantation. abril de 2004;4(4):611–20.

86. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Midvedt K, Foss A, Åsberg A, et al. Pre-emptive therapy of CMVpp65 antigen positive renal transplant recipients with oral ganciclovir: a randomized, comparative study. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 1º de setembro de 2003 [citado 9 de junho de 2024];18(9):1899–908. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12937241/

87. Leray H, Mourad G, Chong G, Segondy M, Mion C. Prophylactic treatment of cytomegalovirus primary infection with ganciclovir in renal transplant recipients. Transplant Proc [Internet]. 1º de agosto de 1995 [citado 9 de junho de 2024];27(4):2448–2448. Disponível em: https://europepmc.org/article/med/7652875

88. Merigan TC, Renlund DG, Keay S, Bristow MR, Starnes V, O'Connell JB, et al. A Controlled Trial of Ganciclovir to Prevent Cytomegalovirus Disease after Heart Transplantation. New England Journal of Medicine [Internet]. 30 de abril de 1992 [citado 9 de junho de 2024];326(18):1182–6. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199204303261803

89. Rondeau. Effect of prophylactic ganciclovir on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients - PubMed [Internet]. 1993 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8255520/

90. Cohen AT, O'Grady JG, Sutherland S, Sallie R, Tan K -C, Williams R. Controlled trial of prophylactic versus therapeutic use of ganciclovir after liver transplantation in adults. J Med Virol [Internet]. 1º de maio de 1993 [citado 9 de junho de 2024];40(1):5–9. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.1890400103

91. Macdonald PS, Keogh AM, Marshman D, Richens D, Harvison A, Kaan - AM, et al. A double-blind placebo-controlled trial of low-dose ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. J Heart Lung Transplant [Internet]. 1º de janeiro de 1995 [citado 9 de junho de 2024];14(1 Pt 1):32–8. Disponível em: https://europepmc.org/article/med/7727473

92. C Pouteil-Noble. Cytomegalovirus prophylaxis by ganciclovir followed by high-dose acyclovir in renal transplantation: a randomized, controlled trial - PubMed [Internet]. 1996 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8908072/

93. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJC, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Lancet. 13 de dezembro de 1997;350(9093):1729–33.

94. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 18 de outubro de 2011 [citado 23 de junho de 2024];343(7829). Disponível em: https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928

95. 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.

96. Palmer SM, Limaye AP, Banks M, Gallup D, Chapman J, Lawrence EC, et al. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 15 de junho de 2010;152(12):761–9.

97. Togashi J, Sugawara Y, Hashimoto M, Tamura S, Kaneko J, Aoki T, et al. Oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir as preemptive treatment for cytomegalovirus infection after living donor liver transplantation: a randomized trial. Biosci Trends. 2011;5(5):217–22.

98. Chawla JS, Ghobadi A, Mosley J, Verkruyse L, Trinkaus K, Abboud CN, et al. Oral valganciclovir versus ganciclovir as delayed pre-emptive therapy for patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: a pilot trial (04-0274) and review of the literature. Transplant Infectious Disease. 28 de junho de 2012;14(3):259–67.

99. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2ed ed. 2014 [citado 20 de março de 2023]. 132 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf

100. Kunst N, Siu A, Drummond M, Grimm SE, Grutters J, Husereau D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards - Value of Information (CHEERS-VOI): Explanation and Elaboration. Value Health [Internet]. 1º de outubro de 2023 [citado 9 de junho de 2024];26(10):1461–73. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37414276/

101. Diaz L, Rosales J, Rosso F, Rosales M, Estacio M, Manzi E, et al. Cytomegalovirus disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation, experience over 8 years. Hematol Transfus Cell Ther. janeiro de 2020;42(1):18–24.

102. Conti DJ. Preemptive Ganciclovir Therapy in Cytomegalovirus-Seropositive Renal Transplants Recipients. Archives of Surgery. 1º de novembro de 1995;130(11):1217.

103. Ministério da Saúde FOC. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Ministério da Saúde. 2018;118.

104. Eurofarma. Ganciclovir sódico - Bula para profissional de saúde.

105. Brasil. Banco de Preços em Saúde. [Internet]. BPS - Banco de Preços em Saúde. Ministério da Saúde. 2024 [citado 30 de novembro de 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos

106. OMS. Child growth standards [Internet]. [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards

107. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, et al. Valganciclovir for the Prevention of Complications of Late Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Ann Intern Med. 6 de janeiro de 2015;162(1):1–10.

108. 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(4).

109. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 28 de fevereiro de 2013;

110. Brasil. Relatório de Transplantes Realizados (Brasil) - Evolução 2001 - 2022 [Internet]. 2023 [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/estatisticas/transplantes-serie-historica/transplantes-realizados/relatorio-de-transplantes-realizados-brasil-evolucao-2001-2022/view