

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

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 do Ministério da Saúde.
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 de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

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)

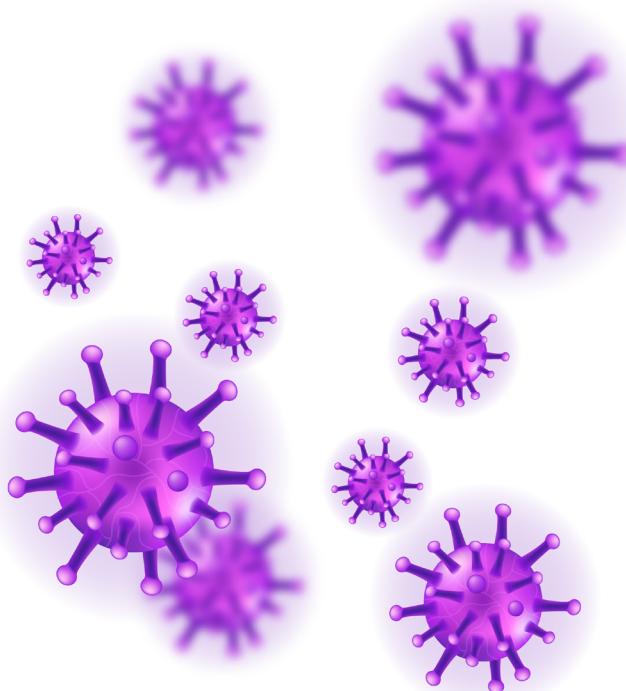
O que é a infecção por citomegalovírus em pacientes pós transplantes?

Transplante é o nome do procedimento cirúrgico em que uma pessoa recebe em seu corpo um órgão (como coração ou rim, por exemplo) ou tecido (como córnea ou medula) retirado de um doador vivo ou morto. Pessoas que recebem transplantes necessitam realizar a imunossupressão, utilizando medicamentos para diminuir a atividade do sistema imunológico, para que este não considere o órgão ou tecido transplantado como um invasor e tente destruí-lo. Embora seja um procedimento necessário, esse enfraquecimento do sistema imunológico responsável pela defesa do organismo, aumenta o risco de contrair doenças e infecções, muitas das quais, de modo geral, não costumam ter grandes repercussões em indivíduos saudáveis, mas podem afetar gravemente o organismo de uma pessoa imunossuprimida.

O CMV é um herpesvírus (mesma família dos vírus da catapora e herpes) e sua transmissão ocorre por meio do contato com líquidos, tecidos e secreções corporais de pessoas infectadas, como urina, sangue, saliva e fluidos sexuais. Também pode ser transmitido para o bebê durante a gestação, pela via da placenta, ou por meio da amamentação. Estima-se que 81% a 90% da população brasileira com idade entre

15 e 45 anos esteja infectada pelo CMV, sendo que, na maioria dos indivíduos saudáveis, não se manifesta nem causa complicações. Logo após a transmissão o vírus pode provocar sintomas como fadiga, febre e dor no corpo, porém de forma leve. Passada esta fase, costuma permanecer no organismo de forma inativa.

A infecção por CMV tanto em pessoas que receberam transplante de órgãos sólidos (TOS) quanto aquelas que receberam transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) está relacionada a um aumento de chance na rejeição e perda do transplante, assim como



a possibilidade de óbito. A infecção também pode ter efeitos indiretos, estando associada ao aumento de outras doenças e infecções por bactérias e fungos. Com isso, além das consequências para a saúde, o CMV tem potencial de promover o incremento das despesas hospitalares, por conta do aumento do período de internamento e do número de readmissões.

Dados referentes às infecções por CMV em pessoas que receberam transplantes apresentam diferenças entre os países, as quais podem ser decorrentes da utilização de diferentes métodos de estudos e dos recursos para prevenção e tratamento disponíveis em cada local. De maneira geral, as taxas de infecção anual por CMV podem variar entre 10,3% e 63,2%. A ocorrência da doença citomegálica também varia, a depender de fatores como o tipo de transplante, medicamentos imunossupressores utilizados e fatores de risco relacionados à doença de base. No Brasil, um estudo indicou que 79,7% dos pacientes submetidos ao TCTH apresentavam infecção por CMV. Outro estudo brasileiro conduzido em pacientes com transplante renal indicou 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.

Como são feitos a profilaxia e o tratamento de infecções por CMV em pacientes pós transplantes no SUS?

Dada a alta frequência de infecção primária por CMV e de reativação em pacientes pós-transplantes, estratégias de prevenção são de grande importância, pois aumentam o sucesso clínico e os resultados do transplante.

O uso de medicamentos antivirais compreende a base tanto da profilaxia para o CMV (que tem a finalidade de evitar a infecção), da terapia preemptiva (feita quando o paciente não apresenta sintomas, mas os exames indicam infecção) e do tratamento (quando a infecção se manifesta). As principais opções apontadas pela literatura são os medicamentos ganciclovir, valganciclovir (incorporados por alguns estados e municípios brasileiros), letermovir, maribavir, foscarnet e ciclovir, sendo que esses dois últimos não possuem registros válidos no país.

A profilaxia costuma ser feita com valganciclovir (intravenoso e/ou oral), que deve ser administrado durante três a seis meses após o transplante. Outra abordagem é a terapia preemptiva, que tem o objetivo de realizar o controle precoce da replicação viral, durante a infecção sem sintomas e antes do desenvolvimento da doença por CMV. Para tal, é realizado o acompanhamento laboratorial regular para detecção de replicação viral. Quando a replicação viral está acima de um limite pré-determinado, o tratamento antiviral é iniciado para prevenir a manifestação clínica da doença.

Atualmente, não existem protocolos e diretrizes nacionais que orientem o manejo de

citomegalovírus refratário (quando ele reaparece após tratamento com antiviral) em pacientes adultos pós-transplantes. Os tratamentos desta condição clínica são conduzidos a critério da clínica médica e em acordo com os protocolos institucionais, sendo que algumas secretarias de saúde disponibilizam ganciclovir para esta indicação, em âmbito local.

Medicamentos analisados: Ganciclovir e valganciclovir

A incorporação dos medicamentos valganciclovir comprimido e ganciclovir intravenoso para o tratamento e a profilaxia de infecções por citomegalovírus em pacientes transplantados ao Sistema Único de Saúde (SUS) foi 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). As tecnologias em avaliação são medicamentos que apresentam atividade inibidora da replicação do CMV. A forma de administração é diferente, porém ambos possuem efeito similar em relação a aspectos como eficácia e segurança.

As evidências clínicas apresentadas não abordaram, de forma direta, aspectos do tratamento para doença por CMV, apenas a profilaxia para infecção por CMV e a terapia preemptiva. Os estudos apresentaram resultados variados sobre mortalidade, relacionados ao uso de ganciclovir intravenoso em receptores de TCTH, por exemplo. Em relação à infecção e à doença, evidências demonstraram que ganciclovir intravenoso reduziu a ocorrência desses eventos em receptores de TCTH e TOS. O uso do medicamento, intravenoso ou oral, foi associado à diminuição significativa na perda do enxerto em receptores de TOS. Porém, o mesmo tratamento foi relacionado ao aumento de eventos adversos.

Para a avaliação econômica foram usados dois tipos de análise econômica, a análise de custo-efetividade (ACE), técnica que compara os custos de tratamentos em relação a resultados, e a análise de custo-minimização (ACM), que compara os custos de tecnologias consideradas equivalentes em termos de resultados para a saúde. Para cada população estimada foi proposto um modelo de ACE para estimar diferença de custo entre a utilização de ganciclovir intravenoso versus placebo (substância sem efeitos), e para cada modelo de ACE, um modelo de ACM foi utilizado para comparar ganciclovir intravenoso e valganciclovir oral.

A razão de custo efetividade incremental (RCEI), medida que calcula a relação entre o custo adicional e o benefício adicional alcançado por meio do uso de uma tecnologia, estimada para a profilaxia em TCTH, foi correspondente a R\$ 677.846,14 por morte evitada, em um ano utilizando o ganciclovir. Com a utilização do valganciclovir para a mesma indicação, a análise de custo minimização indicou um incremento de R\$ 24.683,99.

Na profilaxia em TOS, a RCEI por morte evitada em um ano utilizando o ganciclovir foi igual

a R\$ 3.753.415,76, e a ACM, calculada com base na utilização de valganciclovir, indicou custo incremental de R\$ 27.066,19 para a profilaxia em TOS renal e R\$ 3.244,19 para profilaxia em TOS não renal.

A terapia preemptiva para TOS apresentou RCEI igual a R\$ 12.502,97 por morte evitada em um ano de utilização do ganciclovir e a ACM, demonstrou um custo incremental de R\$ 3.860,17, comparando a realização de terapia com ganciclovir em relação ao valganciclovir.

De forma resumida, a análise de custo-minimização mostrou que valganciclovir, quando comparado ao ganciclovir, resulta em maior custo, porém, no cenário de utilização para terapia preemptiva em TOS, o custo do ganciclovir mostrou-se superior ao do valganciclovir.

O impacto orçamentário foi calculado considerando três indicações para a incorporação do ganciclovir intravenoso (bolsa com 250 ml) e do valganciclovir oral (comprimido de 450 mg): para a profilaxia em indivíduos receptores de TOS, profilaxia em indivíduos receptores de TCTH e terapia preemptiva em indivíduos receptores de TOS.

O número de usuários foi calculado com base na estimativa da ocorrência de transplantes na população e o período da análise foi delimitado em cinco anos. Foram considerados os custos da aquisição dos medicamentos, internação e administração. Para cada uma das situações, duas estimativas de utilização das tecnologias foram consideradas. Ao final de cinco anos, em relação a profilaxia em TOS, o impacto orçamentário ficou em R\$ 923.636.209,69 e R\$ 1.359.929.201,51, para cada cenário projetado. Na profilaxia em TCTH, os cenários resultaram em impacto orçamentário de R\$ 490.617.656,64 e R\$ 743.568.340,82. Os cenários projetados em relação à terapia preemptiva em TOS resultaram em impacto orçamentário de R\$ 89.991.727,79 e R\$ 98.989.178,36, ao final de cinco anos.

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 ele precisou ficar internado devido a uma rejeição leve nos primeiros meses após o transplante. O tratamento para a infecção 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 a fim 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 Ministério da Saúde, falou que teve três episódios relacionados ao CMV, sendo um deles durante uma internação para tratar uma rejeição ao transplante, quando começou a desenvolver sintomas da infecção pelo CMV, e as outras duas vezes quando apresentou alterações nos exames de acompanhamento, precisando ser internado para receber tratamento com ganciclovir e evitar manifestações da doença.

O vídeo da 131^a Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

O tema foi discutido durante a 131^a Reunião Ordinária da Conitec, realizada nos dias 3 e 4 de julho de 2024. No segundo dia, o Comitê de Medicamentos recomendou inicialmente, ao SUS, a 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 a não incorporação do ganciclovir intravenoso e do valganciclovir oral para a profilaxia da infecção por CMV em pacientes adultos submetidos ao TOS e ao TCTH. Na ocasião, os membros do Comitê consideraram o uso consagrado das tecnologias em avaliação, apesar da incerteza das evidências clínicas e as estimativas da RCEI e do impacto orçamentário adicional para a profilaxia de infecções por CMV em pacientes pós-transplantes.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 61, durante 20 dias, no período de 17/09/2024 a 07/10/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 57 contribuições, 50 delas referentes à experiência ou opinião. Todos os respondentes concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, que foi favorável à incorporação das tecnologias em avaliação ao SUS. Os argumentos versaram sobre as

vantagens referentes à posologia oral do valganciclovir e ainda em termos de desospitalização ou minimização do período de internação, com diminuição de custos e riscos. Respondentes com experiência no uso das tecnologias em avaliação mencionaram a eficácia na melhora e controle da infecção. As contribuições de natureza técnico-científica, por sua vez, não trouxeram novas evidências científicas, mas mencionaram a eficácia dos medicamentos.

Recomendação final da Conitec

A 135 ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 06, 07 e 08 de novembro de 2024. No dia 07 de novembro, o Comitê de Medicamentos recomendou, por unanimidade, 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. A recomendação foi pautada pela compreensão de que essas tecnologias possuem uso consagrado para as indicações propostas e pela consideração de que o financiamento desses medicamentos já é realizado por todos os entes da federação.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação de 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. .

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