

Brasília, DF | Julho de 2024

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

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



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



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

2024 Ministério da Saúde.

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

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do Relatório**

CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – CCATES/UFMG



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



## MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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



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

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

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

## FIGURAS

Figura 1. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho], tipo de estudo) elaborada pelo demandante. ....	22
Figura 2. Fluxograma de seleção da atualização da busca de evidências. ....	25
Figura 3. Resultados da avaliação da qualidade metodológica pelo RoB 2.0. ....	29
Figura 4. Características da coorte do demandante. ....	35
Figura 5. Dados de <i>clearance</i> de viremia utilizados pelo demandante. ....	36
Figura 6. Diagrama do modelo de Markov apresentado pelo demandante. ....	36
Figura 7. Dados de utilidade após 52 semanas utilizados pelo demandante. ....	37
Figura 8. Dados de mortalidade por transplante utilizados pelo demandante. ....	37
Figura 9. Referência para incidência de refratariedade/resistência. ....	38
Figura 10. Proporção de transplantes realizados por classificação. ....	39
Figura 11. Custos de aquisição dos medicamentos considerados no modelo do demandante. ....	40
Figura 12. Resultados da avaliação econômica conduzida. ....	40
Figura 13. Participação de mercado. ....	45
Figura 14. Custo por ano pós-transplante (tratamento + acompanhamento). ....	45
Figura 15. Média de crescimento anual de transplantes realizados no país. ....	46
Figura 16. Indivíduos refratários, com ou sem resistência, nos próximos cinco anos. ....	47
Figura 17. População elegível por participação de mercado no cenário atual. ....	47
Figura 18. População elegível por participação de mercado no cenário proposto. ....	48
Figura 19. Resultado de impacto orçamentário do demandante. ....	48

## QUADROS

Quadro 1. Códigos SIGTAP para monitorização da terapia imunossupressora. ....	17
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	18
Quadro 3. Preços da tecnologia na CMED e proposto pelo demandante. ....	20
Quadro 4. Custos para tratamento da doença por CMV com ganciclovir e maribavir. ....	21
Quadro 5. Parâmetros aplicados no cálculo de custos do tratamento da doença por CMV. ....	21

Quadro 6. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	23
Quadro 7. Descrição dos estudos incluídos.....	26
Quadro 8. Resultados da avaliação da certeza da evidência. ....	31
Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. ....	34
Quadro 10. Dados de mortalidade divergentes com as referências consultadas.....	41
Quadro 11. Check list Cheers - Modelo de avaliação econômica .....	42
Quadro 12. Custo do tratamento utilizado na avaliação econômica do parecerista.....	43
Quadro 13. Resultado custo-efetividade - proposta parecerista.....	44

## TABELAS

Tabela 1. Incidência de infecção por CMV pós-transplante de acordo com o tipo de transplante.....	15
Tabela 2. Nova pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho], tipo de estudo) elaborada pelo parecerista. ....	23
Tabela 3. Projeção de transplantes em adultos no Brasil nos próximos 5 anos. ....	46
Tabela 4. Percentual de incidência de infecção por CMV e refratariedade de acordo com as populações de transplante.....	47
Tabela 5. População com infecção refratária por CMV pós-transplante (2025-2029). ....	50
Tabela 6. Market share em cinco anos (2025-2029). ....	51
Tabela 7. População estimada por tecnologia conforme market share (2025-2029).....	51
Tabela 8. Impacto orçamentário incremental da incorporação de maribavir. ....	52

## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE .....	9
3. RESUMO EXECUTIVO.....	10
4. INTRODUÇÃO .....	13
<b>4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....</b>	<b>13</b>
<b>4.2. Tratamento recomendado .....</b>	<b>16</b>
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	18
<b>5.1. Preço proposto para incorporação .....</b>	<b>19</b>
<b>5.2. Custos do tratamento .....</b>	<b>20</b>
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	22
<b>6.1. Evidências apresentadas pelo demandante .....</b>	<b>22</b>
<b>6.2. Nova busca de evidências .....</b>	<b>23</b>
<b>6.3. Descrição dos estudos incluídos .....</b>	<b>25</b>
<b>6.4. Efeitos desejáveis da tecnologia .....</b>	<b>26</b>
6.4.1. Desfechos secundários.....	26
<b>6.5. Efeitos indesejáveis da tecnologia .....</b>	<b>27</b>
6.5.1. Desfechos primários.....	27
<b>6.6. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....</b>	<b>28</b>
<b>6.7. Avaliação da qualidade metodológica .....</b>	<b>29</b>
<b>6.8. Certeza geral das evidências (GRADE).....</b>	<b>29</b>
<b>6.9. Evidências complementares .....</b>	<b>33</b>
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	33
<b>7.1. Avaliação econômica do demandante .....</b>	<b>33</b>

7.2. Considerações sobre a análise de custo-utilidade .....	40
7.3. Avaliação econômica proposta pelo parecerista .....	42
7.4. Impacto orçamentário do demandante .....	44
7.5. Impacto orçamentário do parecerista.....	50
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	53
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	53
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	56
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	56
13. REFERÊNCIAS.....	58
14. ANEXOS .....	64



## 1. APRESENTAÇÃO

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

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

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Comprimidos revestidos de maribavir 200 mg.

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

**Demandante:** Takeda Pharma LTDA.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Considerações finais:** O maribavir é indicado para o tratamento de infecções ou doenças por CMV refratárias, com ou sem resistência, em pacientes adultos submetidos a TOS ou TCTH. A análise das evidências disponíveis

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

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

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

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

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

Para pacientes receptores de transplantes, a literatura recomenda o uso de definições padronizadas de infecção e doença pelo CMV. De acordo com a padronização, a infecção ativa por CMV pode ser definida por presença de replicação viral em tecido, sangue ou outros fluidos corporais, independentemente da

sintomatologia. A infecção latente ocorre quando o vírus persiste em estado latente, principalmente em células da linhagem mieloide, e emprega vários mecanismos para escapar do sistema imunológico e sobreviver. A doença pelo CMV é a infecção que é acompanhada por sinais e sintomas clínicos. A doença é categorizada em (a) síndrome pelo CMV, que tipicamente se manifesta como febre, mal-estar, linfocitose atípica, leucopenia ou neutropenia, trombocitopenia e elevação das transaminases hepáticas, e (b) doença invasiva pelo CMV em órgão terminal (por exemplo, doença gastrointestinal, pneumonite, hepatite, nefrite, miocardite, pancreatite, encefalite, retinite e outras). O quadro clínico mais comum no hospedeiro transplantado é uma síndrome viral<sup>1,6</sup>.

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

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

O tratamento eficaz da infecção ativa ou doença por CMV e o uso de estratégias preventivas requerem um diagnóstico preciso e precoce em pacientes transplantados. Para tal, métodos rápidos devem ser utilizados. Os testes atualmente disponíveis na prática clínica para monitorizar a infecção ativa por CMV são a antigenemia pp65, que detecta a presença da fosfoproteína pp65 nos leucócitos do sangue periférico, e a detecção de DNA viral por reação em cadeia da polimerase (PCR). As recomendações ditam que tanto a antigenemia como os ensaios quantitativos de PCR (qPCR) podem ser utilizados para monitorizar a replicação viral e a resposta à terapia antiviral. A escolha do método depende basicamente da disponibilidade de pessoal e recursos econômicos nas instituições de saúde em questão<sup>8</sup>.

Apesar da existência de medicamentos anti-CMV disponíveis no mercado, a infecção por CMV pode não responder adequadamente ao tratamento. Essa falta de resposta tem sido chamada de "CMV

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

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

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

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

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

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

## 4.2. Tratamento recomendado

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

A profilaxia é a administração de medicamentos antivirais a todos os pacientes (profilaxia universal) ou a um subgrupo de pacientes com maior risco de replicação viral (profilaxia específica) por um período pré-determinado após o transplante. Embora não tenha sido alcançado consenso quanto ao período de utilização do antiviral, a profilaxia é geralmente realizada por 3 a 6 meses após o transplante. Os antivirais utilizados são o ganciclovir (intravenoso e/ou oral) e o valganciclovir. Alternativamente, pode ser utilizado valaciclovir oral. Já o objetivo da terapia preemptiva é realizar uma abordagem que possibilita o controle precoce da replicação viral, antes do desenvolvimento da doença por CMV. Para tal, é realizado o acompanhamento laboratorial regular para detecção de replicação viral. Quando a replicação viral está acima de um limite pré-determinado, o tratamento antiviral é iniciado para prevenir o aparecimento de doença clínica (daí o termo “preemptivo”, também chamado de “pré-sintomático”). Não existe um valor padrão de carga viral para indicação de tratamento preemptivo, portanto, cada centro transplantador geralmente estabelece esse limite. As vantagens da terapia preemptiva incluem menor custo e o fato de evitar o uso de medicamentos em um paciente que efetivamente não necessita deles. Contudo, a terapia exige uma complexa logística de coleta de sangue, necessidade de apoio laboratorial e gera custos com os testes realizados<sup>6,20</sup>.

Para monitorar a infecção por CMV, estão disponíveis no SUS os procedimentos diagnósticos de sorologia, como a pesquisa de anticorpos IgG (02.02.03.074-1) e IgM (02.02.03.085-7) para citomegalovírus. No entanto, a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS não inclui



códigos para os testes diagnósticos de antigenemia pp65 e RT-PCR para identificação e quantificação de CMV<sup>21</sup>. Os testes de antigenemia pp65 e RT-PCR podem ser úteis para identificar indivíduos com possível resistência ou refratariedade ao tratamento prévio, tornando-os elegíveis para o tratamento com maribavir. Portanto, é importante avaliar a pertinência da inclusão desses testes diagnósticos no SUS para uma possível incorporação do maribavir.

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

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

#### Quadro 1. Códigos SIGTAP para monitorização da terapia imunossupressora

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

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS<sup>21</sup>.

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

Atualmente, não existem protocolos e diretrizes nacionais que orientem o manejo de citomegalovírus refratário (com ou sem resistência) em pacientes adultos pós-transplantes. Os tratamentos desta condição

clínica são conduzidos a critério da clínica médica e em acordo com os protocolos institucionais, sendo que algumas secretarias de saúde disponibilizam ganciclovir para esta indicação de forma local<sup>22-24</sup>.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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

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

**Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.**

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

Fonte: ANVISA Consultas<sup>27</sup>.

**Contraindicações:** O medicamento é contraindicado para pessoas com hipersensibilidade ao maribavir ou a quaisquer excipientes da composição<sup>25</sup>.

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

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

### 5.1. Preço proposto para incorporação

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

Os preços em reais (R\$) podem ser conferidos no

Quadro 3.

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

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

<sup>1</sup> Lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) março de 2024<sup>28</sup>.

<sup>2</sup> Preços apresentados no dossiê do demandante.

<sup>3</sup> Preço equivalente à redução de 28% em relação ao Preço de fábrica (18%) e redução de 8% em relação ao Preço Máximo de Venda ao Governo (18%).

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

## 5.2. Custos do tratamento

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

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

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

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

Fonte: Elaboração própria.

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

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

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

Parâmetro	Valor	Referência
Preço ganciclovir (bolsa 250mg)	R\$80,57	BPS <sup>32</sup>
Preço maribavir (comprimido)	R\$697,38	Valor proposto pelo demandante
Tempo indução ganciclovir em dias (tratamento)	18,00	Bula <sup>33</sup>
Tempo manutenção ganciclovir em dias (tratamento)	31,00	Asberg <i>et al.</i> , 2007 <sup>31</sup> .

Tempo de tratamento com maribavir em dias	57,00	Avery et al., 2022 <sup>30</sup>
Custo diário internação	23,00	SIGTAP
Custo diário administração	0,63	SIGTAP

Fonte: Elaboração própria.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### 6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

<b>P</b>	Adultos pós-transplante com CMV refratários (com ou sem resistência) a tratamentos previamente utilizados
<b>I</b>	Maribavir
<b>C</b>	Tratamento com outros antivirais (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet)
<b>O</b>	<p><b>Eficácia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Redução da carga viral</li> <li>– CMV clinicamente significativo</li> </ul> <p><b>Segurança:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eventos adversos</li> <li>– Saúde do enxerto e perda do enxerto</li> <li>– Mortalidade</li> </ul> <p><b>Desfechos relatados pelos pacientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Qualidade de vida</li> </ul>
<b>S</b>	Ensaio clínico randomizado (ECR) e revisões sistemáticas (RS)

Fonte: dossiê do demandante.

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

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

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

## Quadro 6. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Papanicolaou et al. (2018) <sup>34</sup>		X – Sem comparador
Avery et al. (2022) <sup>30</sup>	X	

Fonte: Elaboração própria.

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

### 6.2. Nova busca de evidências

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

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

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

População	Adultos pós-transplante com CMV refratários (com ou sem resistência) a tratamentos previamente utilizados
Intervenção (tecnologia)	Maribavir
Comparador	Tratamento com outros antivirais ou placebo
Desfechos ( <i>Outcomes</i> )	Primários: – Taxa de mortalidade

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Taxa de hospitalizações por doença ou fatores relacionados ao CMV</li> <li>– Perda do enxerto</li> <li>– Eventos adversos graves</li> </ul> <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Clearance de viremia com controle de sintomas</li> <li>– Clearance de viremia</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões Sistemáticas (RS), ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais de coorte.

Fonte: Elaboração própria.

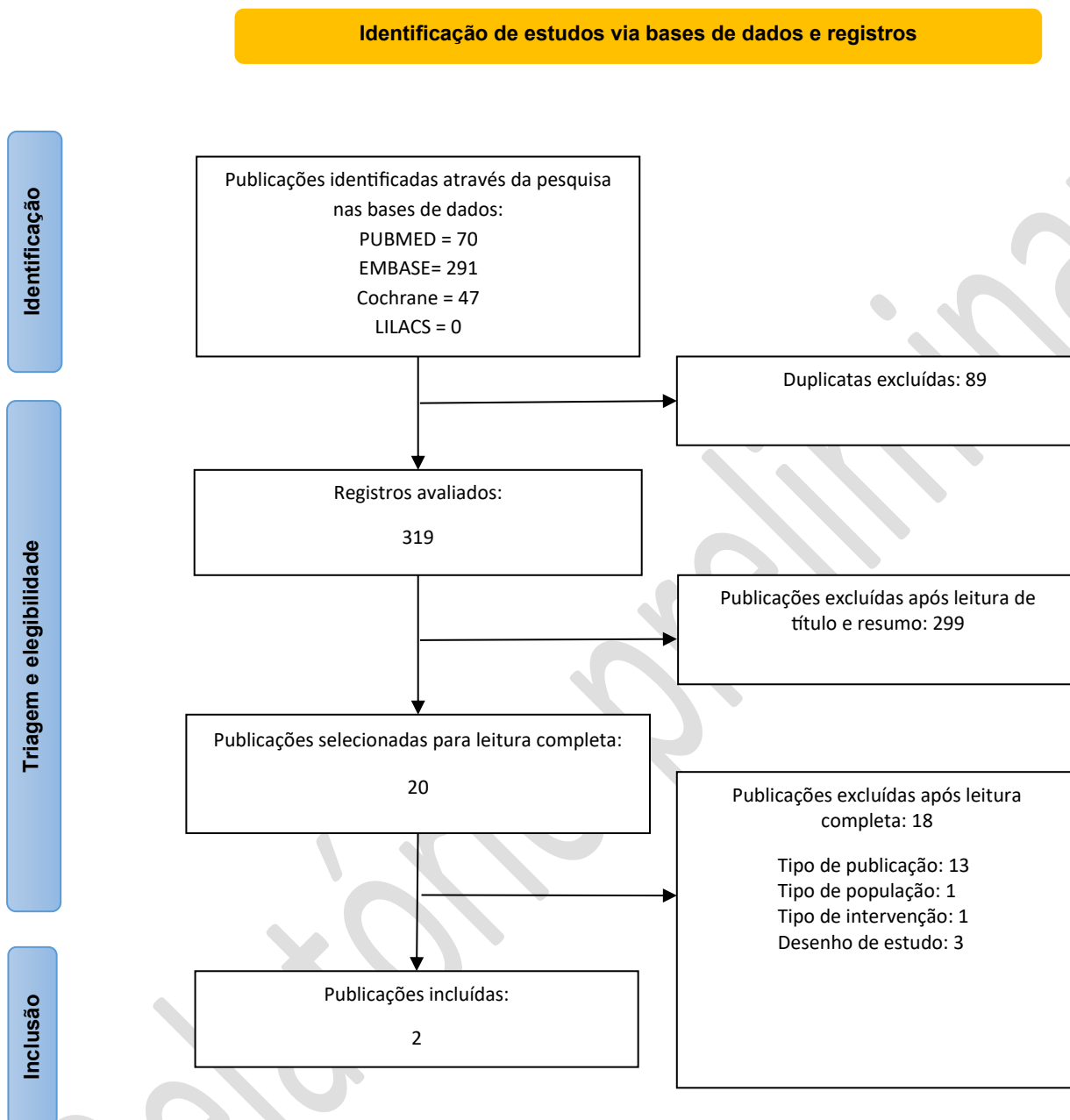
**Pergunta:** Maribavir é eficaz, efetivo e seguro em pacientes adultos pós-transplante com CMV refratário, com ou sem resistência, a tratamento (s) previamente utilizado (s)?

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

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



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



Fonte: Adaptado de PRISMA 2020<sup>35</sup>.

### 6.3. Descrição dos estudos incluídos

O estudo SOLSTICE foi relatado por Avery e colaboradores (2022)<sup>30</sup> e identificado no *Clinical Trials* pelo registro NCT02931539<sup>36</sup>. O estudo é um ECR de fase 3, aberto e multicêntrico. Esse estudo teve o objetivo de analisar, em uma amostra de pessoas com idade igual ou superior a 12 anos, com TOS ou TCTH e que são refratárias ou resistentes ao tratamento da infecção por CMV com outros antivirais. A eficácia do maribavir foi

comparada a outro tratamento atribuído pelo investigador (TAI), sendo ele ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir. Foram recrutados 352 indivíduos que foram alocados nos grupos pela randomização 2:1, em que 235 participantes receberam maribavir 400 mg, duas vezes ao dia, e o restante no grupo TAI. Quanto ao horizonte temporal, o ensaio durou 20 semanas, sendo a fase de tratamento correspondente a oito semanas e a de acompanhamento, 12 semanas. Os indivíduos alocados inicialmente no grupo comparador (TAI) poderiam ter a intervenção trocada para maribavir em uma etapa de braço de resgate. Essa troca ocorreu entre a terceira e a sétima semana de tratamento, apenas para participantes do grupo TAI que cumprissem de um a três critérios específicos de falha terapêutica. No total, 22 (18,8%) dos 117 participantes randomizados para o grupo TAI entraram no grupo maribavir. Os dados desses indivíduos foram avaliados após oito semanas de permanência no braço de resgate.

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

#### Quadro 7. Descrição dos estudos incluídos.

Autor, ano	Tipo de estudo	Nº de participantes	Tempo do estudo	Terapia prévia – refratária ou resistente	Intervenção	Comparador
Avery et al. (2022) <sup>30</sup>	ECR fase 3 (SOLSTICE)	Total: 352 Maribavir: 235 Comparador: 117	20 semanas	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir	Maribavir 400 mg 2x/dia por 8 semanas	Monoterapia ou associação de ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir (TAI) por 8 semanas
Hirji et al. (2023) <sup>37</sup>	Análise exploratória do SOLSTICE					

**Legenda:** Ensaio clínico randomizado (ECR), tratamento atribuído pelo investigador (TAI).

**Fonte:** Elaboração própria.

## 7. Efeitos desejáveis da tecnologia

### 7.1.1. Desfechos secundários

#### Clearance de viremia e controle de sintomas

Avery et al. (2022)<sup>30</sup> reportaram o desfecho composto de redução dos níveis de DNA de CMV inferior a 137 UI/mL (abaixo do limite de quantificação), clearance de viremia, e controle dos sintomas na semana 8,

mantendo até a semana 16. O controle dos sintomas foi definido como a melhora ou resolução da doença por CMV para os pacientes sintomáticos no *baseline* ou como a ausência de desenvolvimento da doença de CMV para os pacientes assintomáticos no *baseline*. Este desfecho foi observado em 18,7% no grupo maribavir em comparação a 10,3% do grupo controle. A diferença ajustada média foi de 9,5% (IC de 95%: 2,02 a 16,88), com valor de  $p = 0,01$ .

### Clearance de viremia

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

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

## 7.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

### 7.2.1. Desfechos primários

#### Taxa de mortalidade global

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

#### Taxa de hospitalizações por doença ou fatores relacionados ao CMV

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

#### Eventos adversos graves

**Avery et al. (2022)**<sup>30</sup> reportaram que foram registrados EA graves em 38,5% do grupo maribavir e 37,1% do grupo controle, além de serem identificados casos de morte e aumento sérico de imunossupressores. No

grupo maribavir, houve uma morte súbita, possivelmente por arritmia cardíaca causada por interação medicamentosa, de acordo com os investigadores. No grupo comparador, um paciente morreu por neutropenia, pneumonia e tuberculose relacionada ao medicamento valganciclovir. Os níveis aumentados de imunossupressores no sangue foram observados em 21 pacientes do grupo maribavir (9,0%) e em um paciente do grupo ganciclovir/valganciclovir (0,9%). Os autores não avaliaram os resultados quanto à diferença estatística entre os grupos e por medidas de associação.

### 7.3. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

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

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

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

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

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

## 7.4. Avaliação da qualidade metodológica

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

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

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
SOLSTICE - Avery	Maribavir	TAI (val, gan, cid, fosc)	Taxa de mortalidade global	-	+	+	+	+	-
SOLSTICE - Avery	Maribavir	TAI (val, gan, cido, fosc)	Clearance de viremia + controle de sintomas	-	+	+	+	+	-
SOLSTICE - Avery	Maribavir	TAI (val, gan, cido, fosc)	EA grave	-	+	+	+	+	-
SOLSTICE - Avery	Maribavir	TAI (val, gan, cido, fosc)	Clearance de viremia	-	+	+	+	+	-
SOLSTICE - Hirji	Maribavir	TAI (val, gan, cido, fosc)	Interação hospitalar	-	+	+	+	+	-

**Legenda:**

- ⊕ Baixo risco
- ! Algumas preocupações
- ⊖ Alto risco
- D1 Processo de randomização
- D2 Desvios das intervenções pretendidas
- D3 Dados de resultados ausentes
- D4 Medição do resultado
- D5 Seleção do resultado relatado

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

**Fonte:** Elaboração própria.

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

## 7.5. Certeza geral das evidências (GRADE)

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

Quadro 8 apresenta os resultados da avaliação da certeza da evidência.

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

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

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

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

**Quadro 8. Resultados da avaliação da certeza da evidência.**

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

**Avery<sup>30</sup> - clearance de viremia (seguimento: média 8 semanas)**

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	Maribavir: 55,7% [131/235] Controle: 23,9% [28/117] Diferença ajustada (IC95): 32,8% (22,8 a 42,74), p<0,001	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	--	------------------	------------

**Hirji<sup>37</sup> - hospitalizações por doença/fatores relacionados ao CMV (seguimento: variação 8 semanas para 20 semanas)**

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave <sup>d</sup>	nenhum	20 semanas maribavir: 16,2% TAI: 12,8%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	------------------------	--------	--	------------------	------------

IC: Intervalo de confiança.

Explicações

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

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

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

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

**Fonte:** Elaboração própria.



## 7.6. Evidências complementares

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

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

### Taxa de mortalidade global

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

### Perda do enxerto

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

## 8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 8.1. Avaliação econômica do demandante

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

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

O Quadro 9 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde<sup>41</sup>.

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

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

	base considerado como 78 semanas), onde o status de CMV será verificado. Após a primeira fase, o modelo considera a sobrevivência dos indivíduos da coorte.	
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análises de sensibilidade determinística e probabilística, assim como análises de cenários, quando relevantes	Adequado

Fonte: Elaboração própria.

### Descrição do modelo

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

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

Figura 4. Características da coorte do demandante.

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

Fonte: Dossiê do demandante.

O modelo, desenvolvido em Microsoft Excel, foi dividido em duas fases. Na Fase 1, o indivíduo é acompanhado e monitorado quanto ao seu status da infecção conforme o *clearance* de viremia, podendo

transitar entre os estados de CMV clinicamente significativo (csCMV) para não-clinicamente significativo (n-csCMV) até a morte (Figura 5). O tempo de duração do modelo em fase 1 varia de 0 a 78 semanas. A duração até 78 semanas é justificada pelo demandante como o período crítico de acompanhamento para pacientes transplantados.

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

**Maribavir**

**TOS**

Fonte dos dados	SOLSTICE (eficácia absoluta)
-----------------	------------------------------

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

**TCH**

Fonte dos dados	SOLSTICE (eficácia absoluta)
-----------------	------------------------------

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

**IAT**

**TOS**

Fonte dos dados	SOLSTICE (eficácia absoluta)
-----------------	------------------------------

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

**TCH**

Fonte dos dados	SOLSTICE (eficácia absoluta)
-----------------	------------------------------

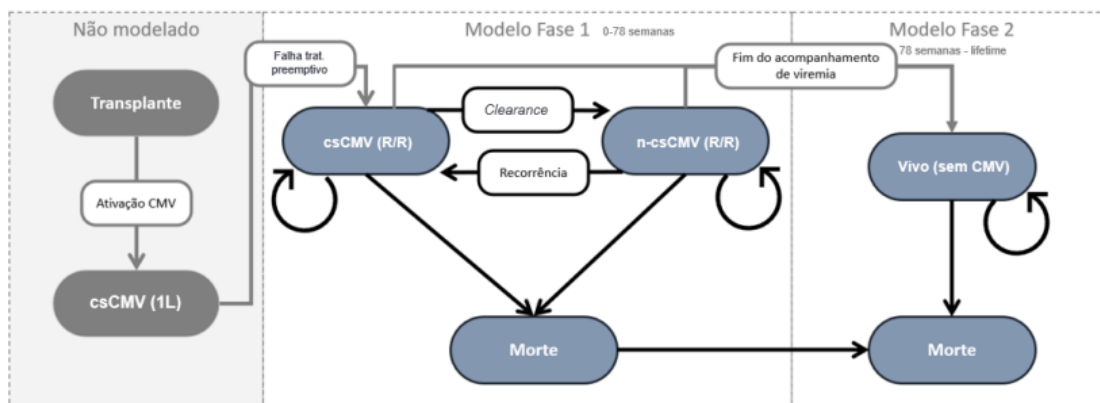
Probabilidade de clearance	Valor base	Referência
Clearance por 8 semanas	0,24	Table 14.2.1.1.1 - SOLSTICE CSR

Fonte: Excel do demandante.

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

Figura 6).

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



Fonte: Dossiê do demandante.

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

Figura 6). Todos os pacientes vivos têm sua utilidade e risco de mortalidade definidos pelo tipo de transplante, ou seja, utilidade e mortalidade específicas do TOS e TCTH (Figura 7 e

Figura 8).

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

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

Fonte: Excel do demandante.

**Figura 8. Dados de mortalidade por transplante utilizados pelo demandante**

### csCMV SOT

Fonte dos dados	Health state specific
-----------------	-----------------------

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

### n-csCMV SOT

Fonte dos dados	Health state specific
-----------------	-----------------------

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

### csCMV HSCT

Fonte dos dados	Health state specific
-----------------	-----------------------

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

### n-csCMV HSCT

Fonte dos dados	Health state specific
-----------------	-----------------------

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

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

Fonte: Excel do demandante.

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

### Figura 9. Referência para incidência de refratariedade/resistência

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

Fonte: Excel do demandante.

### Custos

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

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

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

**Figura 10. Proporção de transplantes realizados por classificação**

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

**Legenda:** Nível de incentivo = classificação da instituição conforme qualificação.

**Fonte:** Dossiê do demandante.

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

Figura 11).

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

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

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

### Resultados da avaliação econômica

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

**Figura 12. Resultados da avaliação econômica conduzida.**

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

Fonte: Dossiê do demandante.

## 8.2. Considerações sobre a análise de custo-utilidade

Na análise de custo-utilidade (ACU) apresentada pelo demandante, a pergunta de pesquisa que norteou a ACU foi considerada adequada: “O uso de maribavir é custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos pós-transplantados com infecção por citomegalovírus refratária, com ou sem resistência, a uma ou mais terapias



prévias quando comparado ao tratamento antiviral atualmente utilizado no Sistema Único de Saúde brasileiro?”.

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

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

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

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

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

TAI: Tratamento atribuído pelo investigador (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir).

TOS: Transplante de órgãos sólidos.

TCTH: Transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Fonte: elaboração própria.

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

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

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

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

### 8.3. Avaliação econômica proposta pelo parecerista

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

#### Quadro 11. Check list Cheers - Modelo de avaliação econômica

População-alvo	Pacientes adultos (18+) pós-transplante (TOS ou TCTH) com infecção ativa por CMV refratária a terapias prévias (com recorrência e/ou ausência de clearance após tratamento)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)

<b>Intervenção</b>	Maribavir
<b>Comparador</b>	Ganciclovir intravenoso
<b>Horizonte temporal</b>	8 semanas
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica
<b>Medidas de efetividade</b>	Clearance de viremia
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos
<b>Moeda</b>	Real (R\$)
<b>Modelo escolhido</b>	NSA
<b>Análise de sensibilidade</b>	NSA

Fonte: Elaboração própria.

## População

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

## Intervenção

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

## Comparador

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

## Custos

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

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

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

Esquema posológico	400mg, 2x ao dia, por 57 dias	R\$159.002,64
Custo total do tratamento da doença com maribavir		R\$159.002,64

Fonte: Elaboração própria.

### Pressupostos do modelo e desfecho de saúde

O ECR conduzido por Avery et al. (2022)<sup>30</sup> mensurou o desfecho de eficácia de clearance de viremia ao longo de 8 semanas de acompanhamento, aproximadamente 57 dias. Considerando as limitações acerca da extrapolação do horizonte temporal e as incertezas associadas ao benefício do medicamento além do período de acompanhamento pelo ECR, foi adotado o horizonte temporal curto de 8 semanas.

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

### Resultados

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

#### Quadro 13. Resultado custo-efetividade - proposta parecerista

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

Fonte: Elaboração própria.

### 8.4. Impacto orçamentário do demandante

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

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

O demandante adotou participação de mercado de maribavir atingindo 80% em cinco anos, justificando o medicamento ser o primeiro antiviral indicado para a linha de tratamento proposta. A participação de mercado para o cenário atual e proposto é apresentada na **Figura 13**.

**Figura 13. Participação de mercado**

Cenário atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Maribavir	0%	0%	0%	0%	0%
IAT	100%	100%	100%	100%	100%

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

**Legenda:** tratamento atribuído pelo investigador (IAT).

**Fonte:** Dossiê do demandante.

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

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

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

**Legenda:** transplante de órgãos sólidos (TOS) e transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCH).

**Fonte:** Dossiê do demandante.

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

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

Tipo de transplante	Média total	Média pré-Covid	Média 2021-2022
Cardíaco	4,0%	6,4%	8,6%
Hepático	2,7%	4,7%	2,1%
Pulmonar	5,9%	6,1%	27,7%
Renal	0,7%	3,1%	5,8%
Pancreático	0,5%	10,0%	-20,4%
Pâncreas Rim	0,4%	2,6%	2,5%
Autólogo	5,1%	9,7%	5,6%
Alogênico	7,7%	8,5%	12,2%
<b>Média</b>	<b>3,4%</b>	<b>6,4%</b>	<b>5,5%</b>

Fonte: Dossiê do demandante.

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

**Tabela 3. Projeção de transplantes em adultos no Brasil nos próximos 5 anos.**

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

Fonte: Dossiê do demandante.

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

**Figura 16).**

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

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

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

Maribavir

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

IAT

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

**Legenda:** Transplante de órgãos sólidos (TOS) e transplante de células-tronco hematopoéticas (TCH).

**Fonte:** Dossiê do demandante.

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

Maribavir

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

IAT

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

**Legenda:** Transplante de órgãos sólidos (TOS) e transplante de células-tronco hematopoéticas (TCH).

**Fonte:** Dossiê do demandante.

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

**Figura 19. Resultado de impacto orçamentário do demandante.**



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

Fonte: Dossiê do demandante.

### Considerações sobre a análise de impacto orçamentário

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

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

Para cálculo da população elegível, inicialmente foram aplicadas as taxas de incidência de infecção por CMV. Dentre estas taxas, apenas a referência do percentual de incidência em transplantes cardíacos foi

considerada inadequada, pois os dados obtidos do estudo referenciado são limitados para uma amostra de indivíduos soropositivos para o CMV antes do transplante<sup>48</sup>. Subsequente ao cálculo da população com infecção, foi aplicada a taxa de refratariedade ao tratamento de CMV para estimar a população com resistência ou refratariedade à terapia antiviral prévia. No entanto, o cálculo considerou o percentual de incidência da infecção observada em um estudo conduzido em indivíduos com transplante. Deste modo, os percentuais de refratariedade foram considerados incertos, pois não se referem à refratariedade em indivíduos com transplante<sup>49</sup>.

### 8.5. Impacto orçamentário do parecerista

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

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

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

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

Tabela 5.

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

Ano	2025	2026	2027	2028	2029
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5

População	416	434	453	474	496
-----------	-----	-----	-----	-----	-----

Fonte: Elaboração própria.

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

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

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

Fonte: Elaboração própria.

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

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

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

Fonte: Elaboração própria.

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

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

**Tabela 8. Impacto orçamentário incremental da incorporação de maribavir.**

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

Fonte: Elaboração própria.

## 9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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

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

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – CADTH recomendou, em novembro de 2022, o maribavir para a mesma população de foco deste Relatório para o tipo de “reembolso com critérios e/ou condições clínicas<sup>56</sup>. Além disso, condiciona o reembolso à prescrição feita corretamente por profissional médico com experiência na área e se o custo do medicamento for reduzido.

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

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

## 10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



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

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

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

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

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

A síntese de evidências indica que o maribavir apresenta taxa de mortalidade semelhante aos comparadores (11,1% versus 11,5%) em um período de 20 semanas<sup>30</sup>. O maribavir também foi associado a um maior número de hospitalizações devido a doenças ou fatores relacionados ao CMV (16,2%) em comparação com outros antivirais (12,8%)<sup>37</sup>. E, apesar dos participantes não terem evoluído para a perda do enxerto, o número de eventos adversos graves entre os grupos foi superior para a tecnologia avaliada, sendo 38,5% no grupo maribavir e 37,1% no grupo controle<sup>45</sup>. O maribavir demonstrou ser eficaz em desfechos secundários, como redução da carga viral de CMV e apresenta benefícios em termos de *clearance* de viremia combinado com o controle de sintomas.

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

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

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

## 12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

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

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

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

## 13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Comitê de Medicamentos compreendeu a relevância das incertezas apresentadas pelas evidências científicas, incluindo a redução da carga viral e a sua manutenção ao longo do tempo apontado pelas evidências clínicas e determinados pressupostos e parâmetros assumidos nas evidências econômicas, como a extensão do



horizonte temporal com base na extrapolação dos dados de um ensaio clínico de oito semanas e o uso do foscarnet como comparador na avaliação econômica.

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

Relatório preliminar

## 14. REFERÊNCIAS

- 1 Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; **33**. doi:10.1111/ctr.13512.
- 2 Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr* 2016; **4**. doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015.
- 3 Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus Seroprevalence in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988–2004. *Clinical Infectious Diseases* 2010; **50**: 1439–1447.
- 4 Mendrone Junior A. Prevalência da infecção pelo citomegalovírus: a importância de estudos locais. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; **32**: 7–8.
- 5 A. Ross S, Novak Z, Pati S, B. Boppana S. Overview of the Diagnosis of Cytomegalovirus Infection. *Infect Disord Drug Targets* 2011; **11**: 466–474.
- 6 Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TMV, Campos SV *et al*. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics* 2015; **70**: 515–523.
- 7 Kotton CN, Kamar N. New Insights on CMV Management in Solid Organ Transplant Patients: Prevention, Treatment, and Management of Resistant/Refractory Disease. *Infect Dis Ther* 2023; **12**: 333–342.
- 8 Franco RF, Montenegro RM, Machado ABMP, Paris F de, Menezes DS, Manfro RC. Evaluation of diagnostic tests for cytomegalovirus active infection in renal transplant recipients. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2017; **39**. doi:10.5935/0101-2800.20170008.
- 9 Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR *et al*. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases* 2019; **68**: 1420–1426.
- 10 Khawaja F, Spallone A, Kotton CN, Chemaly RF. Cytomegalovirus infection in transplant recipients: newly approved additions to our armamentarium. *Clinical Microbiology and Infection* 2023; **29**: 44–50.

- 11 Bittencourt AA, Cereda RF, de Paula MDN, Faustino VL, Batista P de M, Polis TJB *et al.* Infecções por CMV após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas em um centro de transplante no Brasil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2023; **27**: 103253.
- 12 Campos SV. *Dosagem de interferon-gama na avaliação da imunidade celular específica para o citomegalovirus em receptores de transplante pulmonar.* 2023. doi:10.11606/T.5.2023.tde-08082023-153244.
- 13 Felipe CR, Ferreira AN, Bessa A, Abait T, Ruppel P, Paula MI de *et al.* The current burden of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving no pharmacological prophylaxis. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2017; **39**. doi:10.5935/0101-2800.20170074.
- 14 Malaise J, Ricart MJ, Moreno A, Crespo M, Fernández-Cruz L, Van Ophem D *et al.* Cytomegalovirus Infection in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 2005; **37**: 2848–2850.
- 15 LIMA AS, PEREIRA BB, JUNGSMANN S, MACHADO CJ, CORREIA MITD. Risk factors for post-liver transplant biliary complications in the absence of arterial complications. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)* 2020; **33**. doi:10.1590/0102-672020200003e1541.
- 16 Shah AP, Chen JM, Fridell JA. Incidence and outcomes of cytomegalovirus in pancreas transplantation with steroid-free immunosuppression. *Clin Transplant* 2015; **29**: 1221–1229.
- 17 Immohr MB, Akhyari P, Böttger C, Mehdiani A, Dalyanoglu H, Westenfeld R *et al.* Cytomegalovirus mismatch after heart transplantation: Impact of antiviral prophylaxis and intravenous hyperimmune globulin. *Immun Inflamm Dis* 2021; **9**: 1554–1562.
- 18 Jain T, John J, Kotecha A, Deol A, Saliminia T, Revankar S *et al.* Cytomegalovirus infection in autologous stem cell transplant recipients in the era of rituximab. *Ann Hematol* 2016; **95**: 1323–1327.
- 19 Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazon M-C, Garrigue I, Merville P, Mengelle C *et al.* Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010; **65**: 2628–2640.
- 20 Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L *et al.* The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018; **102**: 900–931.

- 21 SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> (accessed 12 Jun2024).
- 22 CFT - SMS/SP. Relação Municipal de Medicamentos REMUME - São Paulo. São Paulo, 2023.
- 23 Secretaria de Estado de Saúde. Relação de Medicamentos Essenciais do Estado de Minas Gerais - REMEMG. Minas Gerais, 2023<http://www.hemominas.mg.gov.br/>.
- 24 Relação de Medicamentos Essenciais do Estado de Espírito Santo - REMEME. 2023.
- 25 Takeda Pharma Ltda. LIVTENCITY® maribavir. .
- 26 Sun K, Fournier M, Sundberg AK, Song IH. Maribavir: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci* 2024; **17**: e13696.
- 27 ANVISA. Consultas - LIVTENCITY. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351465585202193/?nomeProduto=LIVTENCITY> (accessed 2 Apr2024).
- 28 ANVISA. CMED - listas de preços - março de 2024. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos> (accessed 2 Apr2024).
- 29 BPS - Banco de Preços em Saúde. <https://bps.saude.gov.br/login.jsf> (accessed 2 Apr2024).
- 30 Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C *et al*. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2022; **75**: 690–701.
- 31 Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD *et al*. Oral Valganciclovir Is Noninferior to Intravenous Ganciclovir for the Treatment of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2007; **7**: 2106–2113.
- 32 Brasil. Banco de Preços em Saúde. BPS - Banco de Preços em Saúde. Ministério da Saúde. 2024.<https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos> (accessed 30 Nov2023).
- 33 Halex Istar. Cymevir - Bula do profissional de saúde. <https://www.halexistar.com.br/static/arquivos/downloads/bula-ps-3616199.pdf> (accessed 5 May2024).

- 34 Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M *et al.* Maribavir for refractory or resistant cytomegalovirus infections in hematopoietic-cell or solid-organ transplant recipients: A randomized, dose-ranging, double-blind, phase 2 study. In: *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press, 2018, pp 1255–1264.
- 35 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; : n71–n71.
- 36 Study Details | Efficacy and Safety Study of Maribavir Treatment Compared to Investigator-assigned Treatment in Transplant Recipients With Cytomegalovirus (CMV) Infections That Are Refractory or Resistant to Treatment With Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir | ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02931539> (accessed 2 Apr2024).
- 37 Hirji I, Cocks K, Moreno-Koehler A, Sundberg A. Healthcare resource utilization of maribavir versus investigator-assigned therapy in transplant recipients with cytomegalovirus infection refractory (with or without genotypic resistance) to prior treatment: Exploratory analysis of the Phase 3 SOLSTICE trial. *Transplant Infectious Disease* 2023; **25**. doi:10.1111/tid.14064.
- 38 Bassel M, Romanus D, Bo T, Sundberg AK, Okala S, Hirji I. Retrospective chart review of transplant recipients with cytomegalovirus infection who received maribavir in the Phase 3 SOLSTICE trial: Data at 52 weeks post-maribavir treatment initiation. *Antivir Ther* 2023; **28**. doi:10.1177/13596535231195431.
- 39 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I *et al.* RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ* 2019; **366**: 1–8.
- 40 GRADEpro - GDT. [https://gdt.gradepro.org/app/#projects/p\\_212a4a32-1b43-5543-8335-47e4db8f951d\\_9ed4ec9e-426d-4ff6-a92a-a03d0a997a67/evidence-syntheses/553031f0-feab-4edf-ae42-0c8382c9bafd/quality-of-evidence](https://gdt.gradepro.org/app/#projects/p_212a4a32-1b43-5543-8335-47e4db8f951d_9ed4ec9e-426d-4ff6-a92a-a03d0a997a67/evidence-syntheses/553031f0-feab-4edf-ae42-0c8382c9bafd/quality-of-evidence) (accessed 2 Apr2024).
- 41 Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas - Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília, 2014.
- 42 ABTO. RTB - Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2015-2022). 2022; **4**. doi:10.000.
- 43 Portaria nº 766, de 14 de setembro de 2023 — Ministério da Saúde. <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/legislacao/portaria-no-766-de-14-de-setembro-de-2023/view> (accessed 2 Apr2024).

- 44 SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> (accessed 2 Apr2024).
- 45 Robin K. Avery, Sophie Alain, Barbara D. Alexander, Emily A. Blumberg, Roy F. Chemaly, Catherine Cordonnier *et al.* Supplement - Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2022; **75**.
- 46 Ministério da Saúde. *PCDT para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. 2024 <https://www.gov.br/aids>.
- 47 Sistema Nacional de Transplantes — Ministério da Saúde. <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt> (accessed 2 Apr2024).
- 48 Gardiner BJ, Bailey JP, Percival MA, Morgan BA, Warner VM, Lee SJ *et al.* Incidence and severity of cytomegalovirus infection in seropositive heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2023; **37**. doi:10.1111/ctr.14982.
- 49 Hakimi Z, Ferchichi S, Aballea S, Odeyemi I, Toumi M, English M *et al.* Burden of cytomegalovirus disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a national, matched cohort study in an inpatient setting. *Curr Res Transl Med* 2018; **66**: 95–101.
- 50 Bittencourt AA, Cereda RF, de Paula MDN, Faustino VL, Batista P de M, Polis TJB *et al.* INFECÇÕES POR CMV APÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS EM UM CENTRO DE TRANSPLANTE NO BRASIL. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2023; **27**: 103253.
- 51 Jinnouchi F, Mori Y, Yoshimoto G, Yamauchi T, Nunomura T, Yurino A *et al.* Incidence of refractory cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2022; **115**: 96–106.
- 52 Istar H. Cymevir - Bula do profissional de saúde. <https://www.halexistar.com.br/static/arquivos/downloads/bula-ps-3616199.pdf>.
- 53 A PRQ e FS. Valcyte - Bula do profissional de saúde. 2024. <https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/valcyte/Valcyte%20-%20Bula%20para%20Profissionais.pdf>.

- 54 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Recommendations | Maribavir for treating refractory cytomegalovirus infection after transplant | Guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta860/chapter/1-Recommendations> (accessed 2 Apr2024).
- 55 Scottish Medicines Consortium (SMC). maribavir film-coated tablets (Livtency®) Takeda UK Ltd. 2023 [www.scottishmedicines.org.uk](http://www.scottishmedicines.org.uk).
- 56 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). maribavir. <https://www.cadth.ca/maribavir> (accessed 2 Apr2024).
- 57 Haute Autorité de Santé (HAS). LIVTENCITY (maribavir). [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3417696/fr/livtency-maribavir](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3417696/fr/livtency-maribavir) (accessed 2 Apr2024).
- 58 Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Maribavir: Tablet 200 mg; Livtency®. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/maribavir-livtency-PSD-November-2023> (accessed 2 Apr2024).
- 59 ANVISA. Consultas - Ensaios Clínicos - Resultados . <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=B25&fasesEstudo=3,4,12,10> (accessed 16 Jul2024).
- 60 Clinical Trials. Search for: Cytomegalovirus Infections, Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies, Phase: 3, 4, Interventional studies | Card Results | . <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Cytomegalovirus%20Infections&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int> (accessed 16 Jul2024).
- 61 Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do> (accessed 16 Jun2024).

## 15. ANEXOS

### Anexo 1 - Estratégia de busca conduzida em 14/03/2024

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
PubMed	((("Cytomegalovirus Infections"[Mesh]) OR ("Cytomegalovirus Infections"[Title/Abstract]) OR ("Infection, Cytomegalovirus"[Title/Abstract]) OR ("Infections, Cytomegalovirus"[Title/Abstract]) OR (Disease, Cytomegalic Inclusion[Title/Abstract]) OR (Inclusion Disease, Cytomegalic[Title/Abstract]) OR ("Inclusion Disease"[Title/Abstract]) OR ("Inclusion Diseases"[Title/Abstract]) OR (Cytomegalovirus Infections, Severe[Title/Abstract]) OR (Infection, Severe Cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR (Infection, Perinatal Cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR ("Perinatal CMV Infection"[Title/Abstract]) OR ("Congenital Cytomegalovirus Infection"[Title/Abstract]) OR ("Congenital Cytomegalovirus Infections"[Title/Abstract]) OR ("Cytomegalovirus Infection, Congenital"[Title/Abstract]) OR ("Congenital CMV Infection"[Title/Abstract]) OR ("CMV Infection, Congenital"[Title/Abstract]) OR ("Congenital CMV Infections"[Title/Abstract]) OR ("Cytomegalovirus Colitis"[Title/Abstract]) OR ("Colitis, Cytomegalovirus"[Title/Abstract]) OR (Cytomegalovirus Colitides[Title/Abstract]) OR (Inclusion, Cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR (Inclusion, CMV[Title/Abstract]) AND (1000/1/1:2024/3/14[pdat])) AND ("maribavir" [Supplementary Concept]) OR ("maribavir"[Title/Abstract]) OR ("benzimidavir"[Title/Abstract]) OR ("1263W94"[Title/Abstract]) OR ("GW 1263"[Title/Abstract]) OR ("GW-1263"[Title/Abstract]) OR ("BW 1263W94"[Title/Abstract]) OR ("BW-1263W94"[Title/Abstract]) OR ("GW257406X"[Title/Abstract]) AND (1000/1/1:2024/3/14[pdat]))) AND ((transplant[Title/Abstract]) OR (transplants[Title/Abstract]) OR ("Transplants"[Mesh]) OR ("Grafts"[Title/Abstract]) OR ("Graft"[Title/Abstract]))	70
Embase	#1. 'cytomegalovirus infection'/syn #2. 'transplantation'/syn #3. 'benzimidavir'/syn #4. #1 AND #2 AND #3 #5. #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim	291
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Cytomegalovirus Infections] explode all trees #2 (cytomegalovirus infection):ti,ab,kw #3 MeSH descriptor: [Transplants] explode all trees #4 (Transplants):ti,ab,kw #5 maribavir #6 benzimidavir #7 1263W94 #8 GW 1263 #9 GW-1263 #10 #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 #11 #1 OR #2 #12 (Transplant):ti,ab,kw	47



	#13 #3 OR #4 OR #12 #14 #10 AND #11 AND #13	
LILACS	((((( mh:("Infecções por Citomegalovirus")))) OR (doença viral das glândulas salivares) OR (doença de inclusão) OR (doença de inclusão citomegálica) OR (doença de inclusão por citomegalovírus) OR (citomegalovirose de inclusão) OR (colite por citomegalovírus) OR (infecção grave por citomegalovírus) OR (infecção severa por citomegalovírus) OR (infecções graves por citomegalovírus) OR (infecções severas por citomegalovírus) OR (inclusões por citomegalovírus nos túbulos renais) OR (inclusões nos túbulos renais por citomegalovírus) OR (inclusão por citomegalovírus nos túbulos renais) OR (inclusão nos túbulos renais por citomegalovírus) OR (inclusão por citomegalovírus) OR (inclusões por cmv) OR (inclusão por cmv) OR (inclusões por citomegalovírus) OR (inclusões citomegálicas) OR (infecção por citomegalovírus congênita) OR (infecção congênita por citomegalovírus) OR (infecção congênita por cmv) OR (infecção perinatal por citomegalovírus) OR (infecção perinatal por cmv) OR (c01.925.256.466.245)) OR (infecções por citomegalovirus)) AND ((( mh:("Transplantes")))) OR (enxertos) OR (enxertos de tecidos) OR (transplantes de tecidos) OR (transplantes de células) OR (enxertos de órgãos) OR (transplantes de órgãos) OR (a01.941) OR (vs2.006.002.010.001)) OR (transplantes) OR (transplante)) AND ((maribavir) OR (benzimidavir) OR (5,6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-beta-l-ribofuranosylbenzimidazole) OR (1263w94) OR (1263-w-94) OR (gw 1263) OR (gw-1263) OR (bw 1263w94) OR (bw-1263w94) OR (gw 257406x) OR (gw257406x) OR (gw-257406x))	0
Total		408

## Anexo 2 - Estudo excluídos na fase de elegibilidade e justificativa

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



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**