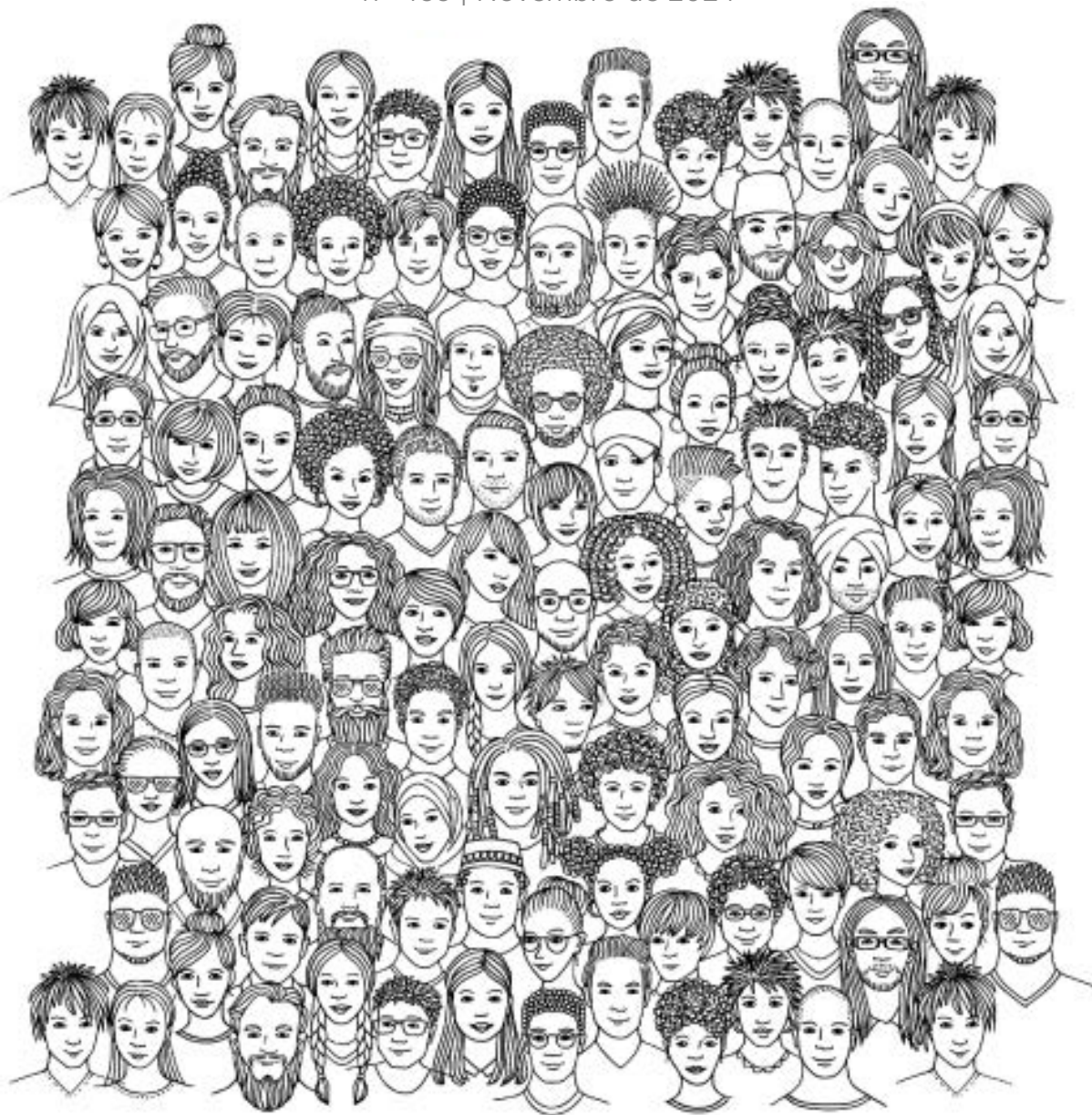




RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

MARIBAVIR

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

2024 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

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

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

MARIBAVIR

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

O que é o citomegalovírus?

O citomegalovírus (CMV) é um herpesvírus (mesma família dos vírus da catapora e herpes), que afeta a grande maioria da população. Ele 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.

A taxa de pessoas infectadas com CMV varia amplamente, a depender da localização geográfica, da idade, e das condições socioeconômicas. Uma pesquisa realizada nos Estados Unidos estimou que 50,4% da população geral do país apresentem infecção pelo CMV. Já no Brasil, estima-se que a presença do vírus esteja entre 81% e 90% da população de 15 a 45 anos de idade.

Em uma pessoa saudável, a infecção por CMV, geralmente, não apresenta sintomas. Quando há presença de sintomas, eles podem se apresentar como uma doença febril não específica ou uma síndrome semelhante à mononucleose infecciosa, caracterizada por febre, inchaço dos linfonodos e aumento do número de linfócitos no organismo. Embora seja assintomática na maioria dos indivíduos, a infecção por CMV tem sido reconhecida como importante causa de doenças e mortalidade em pacientes 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).

Entre os pacientes que receberam transplantes, a infecção e a doença pelo CMV podem ser definidas como: infecção latente, que ocorre quando o vírus permanece no organismo sem se manifestar; síndrome pelo CMV, que se caracteriza por estado febril, de mal-estar, aumento do número de linfócitos de forma atípica, diminuição dos glóbulos brancos ou neutrófilos e de plaquetas no sangue e elevação das enzimas do fígado; e 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 devida à infecção por citomegalovírus (CMV).

Como os pacientes com citomegalovírus são tratados no SUS?

Dada a alta frequência de infecção primária por CMV e de reativação em pacientes pós-

transplantes, estratégias de prevenção são de grande importância, pois aumentam o sucesso clínico e os resultados do transplante. Nesse contexto, pode-se adotar a administração de medicamentos antivirais a todos os pacientes, ou a um subgrupo de pacientes com maior risco de replicação viral, como forma de prevenção à ativação do vírus. Os antivirais utilizados são o ganciclovir (intravenoso e/ou oral) e o valganciclovir oral. Alternativamente, pode ser utilizado valaciclovir oral.

Outra abordagem, pode ser a terapia preemptiva, que tem o objetivo de realizar o controle precoce da replicação viral, durante a infecção sem sintomas e antes do desenvolvimento da doença por CMV. Para tal, é realizado o acompanhamento laboratorial regular para detecção de replicação viral. Quando a replicação viral está acima de um limite pré-determinado, o tratamento antiviral é iniciado para prevenir o aparecimento de doença clínica.

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

Medicamento analisado: maribavir

A Takeda Pharma Ltda. solicitou à Conitec a avaliação 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 SUS.

O maribavir é um antiviral, que possui como mecanismo de ação a inibição da enzima de replicação do vírus do CMV. Atualmente, o medicamento é indicado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de adultos após transplante com infecção por CMV que não desapareceu ou voltou após a administração de outro medicamento antiviral.

As evidências indicam que pacientes em uso de maribavir tiveram uma maior taxa de hospitalização por doença e/ou fatores relacionados ao CMV, em comparação aos que usaram ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e/ou cidofovir. As taxas de mortalidade e de eventos adversos graves foram similares às dos comparadores. As evidências apontam ainda que maribavir apresentou melhores resultados com relação à capacidade de eliminação do vírus e de eliminação do vírus com controle de sintomas. Não foram identificados casos de perda de enxerto em indivíduos tratados com maribavir ou com os comparadores.

Para a avaliação econômica, foi comparado o uso do maribavir com os medicamentos

ganciclovir, valganciclovir e foscarnet. A Razão de Custo-Utilidade Incremental (RCUI) foi R\$ 121.548,92 por cada ano de vida ganho com qualidade para o paciente. Contudo, há incertezas quanto ao período de tratamento com o maribavir.

A análise de impacto orçamentário estimou um incremento de R\$ 125.920.891,00 ao final de cinco anos da incorporação do maribavir. Entretanto, a fim de reduzir a incerteza da população elegível ao tratamento que apresentaria o retorno da ativação do vírus após o tratamento com outros antivirais, foi proposta uma nova análise de impacto orçamentário. Esta outra análise adotou outras referências para o cálculo da população elegível, incluindo a proporção de transplantes e de pessoas que tiveram a reativação do vírus ou doença do CMV. Assim, o novo cálculo indica um gasto acumulado, ao longo de cinco anos, de R\$ 179.087.006,16.

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. 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.

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

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário (com ou sem resistência) em pacientes adultos pós-transplantes. Esse tema foi discutido durante a 131ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 03 e 04 de julho de 2024. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos considerou que ainda há incertezas com relação às evidências clínicas e às evidências econômicas apresentadas.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 59, durante 20 dias, no período de 17/09/2024 a 07/10/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 97 contribuições da sociedade. A maioria (n = 96) foi favorável à incorporação da tecnologia ao SUS. Entre os argumentos favoráveis mobilizados pelos respondentes, destacaram-se a efetividade e a segurança do maribavir, bem como a relevância de garantir alternativas terapêuticas que impactem a qualidade de vida dos usuários do SUS.

No que se refere à experiência com a tecnologia avaliada, os respondentes mencionaram como aspectos positivos: baixa toxicidade, diminuição de eventos adversos, desospitalização e resposta rápida. Em relação às dificuldades em relação à experiência com a tecnologia, os participantes citaram o custo e o acesso como desafios.

Foram recebidas 13 contribuições de caráter técnico-científico. Destas, algumas enfatizaram os benefícios do maribavir e destacaram a ausência de alternativas terapêuticas no SUS para infecções refratárias por CMV. Ademais, a indústria fabricante da tecnologia apresentou uma nova proposta de preço, com desconto de 28% em relação à submissão inicial. Com efeito, foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário que resultou no valor adicional de R\$ 21.700.967 em cinco anos. Por fim, também foram realizadas adequações no modelo econômico, com a exclusão do medicamento foscarnet e a redução do horizonte temporal para dez anos, de modo que a relação entre custos e benefícios, com a nova proposta de preço, resultou em uma adição de R\$ 320.444,03 por remissão de viremia, e o impacto orçamentário foi para R\$ 44.044.493,00 ao final do quinto ano de incorporação.

Recomendação final da Conitec

A 135ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 6, 7 e 8 de novembro de 2024. No segundo dia de reunião, o Comitê de Medicamentos recomendou a incorporação, ao SUS, do maribavir para o tratamento do CMV refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós-transplante, conforme o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Os membros do Comitê consideraram a complexidade dos transplantes da indicação e os desfechos, assim como os benefícios ganhos com o uso da tecnologia, a toxicidades dos comparadores atualmente disponíveis no SUS para a indicação apresentada e a nova proposta de preço realizada pela empresa fabricante, com expectativas de que ela se estenda a todos os entes federativos.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação, no âmbito do SUS, do maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós-transplante, conforme o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

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