Nota Técnica 286471

Data de conclusão: 26/11/2024 11:16:03

Paciente

Idade: 16 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Chapada/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Carazinho

Tecnologia 286471

CID: B25.8 - Outras doenças por citomegalovírus

Diagnóstico: Outras doenças por citomegalovírus.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE VALGANCICLOVIR

Via de administração: VO

Posologia: Valganciclovir 450mg, 1 caixa(60cp). Tomar 1 cp de 12 em 12 horas, todos os dias.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE VALGANCICLOVIR

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Aciclovir e ganciclovir para administração endovenosa e uso via oral. Os dois últimos estão disponíveis pelo Programa de Medicamentos Especiais da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE VALGANCICLOVIR

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE VALGANCICLOVIR

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE VALGANCICLOVIR

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O Cloridrato de valganciclovir é um éster L-valina de ganciclovir, um pró-fármaco que diferencia-se do ganciclovir pela sua aumentada biodisponibilidade oral (60% versus 6%, respectivamente). O ganciclovir interrompe a replicação das células infectadas pelo CMV. Enquanto o ganciclovir intravenoso é o tratamento padrão para o tratamento da doença por CMV em receptores de transplante de órgãos sólidos, o valganciclovir oral apresenta-se como uma alternativa mais conveniente, em especial, pelo conforto posológico (6).

Em um estudo randomizado, denominado VICTOR, pacientes adultos transplantados com doença por CMV foram tratados com 900mg de valganciclovir oral ou ganciclovir intravenoso na dose de 5 mg/kg duas vezes ao dia, por 21 dias, seguido de 900mg de valganciclovir por dia, por 28 dias. Um total de 321 pacientes foram avaliados (valganciclovir [n = 164]; ganciclovir i.v. [n = 157]). A taxa de sucesso da erradicação da viremia no dia 21 foi de 45,1% para o valganciclovir e 48,4% para o ganciclovir (IC95% -14,0% a + 8,0%) e no dia 49; 67,1% e 70,1%, respectivamente, sem diferença estatística entre os grupos. O sucesso do tratamento, conforme avaliado pelos investigadores, foi de 77,4% versus 80,3% no dia 21 e 85,4% versus 84,1% no dia 49, diferenças não significativas estatisticamente. As cargas virais basais não foram diferentes entre os grupos e diminuíram exponencialmente com meias-vidas e tempo mediano de erradicação semelhantes (21 vs. 19 dias, p = 0,076). Os efeitos colaterais e interrupções do tratamento atribuído (18 de 321 pacientes) foram comparáveis. Dessa forma, os autores concluíram que o valganciclovir oral mostra segurança comparável e não é inferior ao ganciclovir intravenoso para o tratamento da doença por CMV em receptores de transplantes de órgãos, e fornece uma estratégia de tratamento mais simples (7).

Os pacientes do estudo supracitado foram acompanhados pelos pesquisadores por um período de um ano. Considerando este tempo, foi identificada recidiva clínica em 15,1% dos indivíduos, e recorrência virológica em 30,0%, sem diferença entre os grupos (p> 0,77). Em uma análise de regressão logística multivariável, o único preditor independente para a recorrência foi a falha em erradicar a viremia no dia 21 (clínica: OR 3,9 [1,3-11,3], p = 0,012; virológico: OR 5,6 [2,5-12,6], p <0,0001). Oito pacientes desenvolveram resistência ao ganciclovir, sem diferença entre os grupos (p = 0,62). Vinte pacientes (valganciclovir: 11, ganciclovir: 9, p = 0,82) morreram, 12 devido a infecções, dois envolvendo doença por CMV. Não houve diferenças nos resultados de longo prazo entre os braços de tratamento, suportando ainda mais o uso de valganciclovir oral para o tratamento da doença por CMV. Os autores ainda discutem que a persistência de viremia no dia 21, o status sorológico para CMV IgG e o desenvolvimento de resistência podem ser fatores relevantes para uma maior individualização do tratamento (8).

A relação equivalente entre valganciclovir e ganciclovir foi testada em outros estudos e, mesmo quando considerados pacientes submetidos a transplante hepático, desde que respeitado o ajuste posológico entre os medicamentos, há equivalência em termos de eficácia e segurança (9, 10).

Quanto ao uso do valganciclovir em populações pediátricas, estudos que avaliaram a farmacocinética do fármaco em crianças demonstram que o uso é seguro, mas que as doses precisam ser calibradas conforme características basais do paciente, uma vez que os parâmetros volume de distribuição e depuração de creatinina mostraram-se diferentes entre crianças e adultos (11-13)

No que se refere à segurança, o ganciclovir é considerado teratogênico e carcinogênico em animais, outro efeito observado com o uso desse em estudos pré-clínicos foi o potencial de causar infertilidade. Contudo, ainda são ausentes estudos que comprovem tal efeito em humanos. Diante da insegurança, recomenda-se cautela na indicação e cálculo de dose, além de cuidados especiais para sua manipulação. Em específico, quanto ao uso do valganciclovir, eventos adversos comuns, com mais de 10% de frequência, em transplantados pediátricos, foram: diarreia, pirexia, infecção respiratória superior, hipertensão, vômitos, citopenias, náuseas e constipação. Pacientes que apresentam persistência à leucopenia podem exigir a descontinuação da terapia e o uso de agentes alternativos (13).
Uso de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) em pacientes SOT adultos reverteram a leucopenia relacionada ao uso de valganciclovir e até permitiram o seu uso contínuo, levando a uma profilaxia e tratamento bem-sucedidos contra o CMV (14,15).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
CLORIDRATO DE VALGANCICLOVIR	450 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60	12	R$ 7.103,25	R$ 85.239,00

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17,5%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O valor apresentado acima considera a posologia prescrita, e o valor de valganciclovir para o mês de janeiro de 2024, conforme tabela CMED.
Em relação à sua custo-efetividade, em uma análise de custo do tratamento com valganciclovir versus ganciclovir intravenoso, em pacientes submetidos à transplante cardíaco, encontrou-se custo incremental de R$ 5.318,46 entre as duas terapêuticas, valor considerado baixo quando ponderado pelo stress do afastamento familiar, pelo risco de qualquer intercorrência durante a internação, e pela a oportunidade de utilizar o leito hospitalar para outro paciente (18).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: efeito antiviral não inferior ao do ganciclovir intravenoso, com comodidade posológica.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE VALGANCICLOVIR

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A condição em tela é grave, uma vez que impõe riscos importantes, incluindo

infecção disseminada que pode levar à óbito. Esse fato, somado às complicações experimentadas pela parte autora enquanto em tratamento com ganciclovir intravenoso, bem como à persistência da infecção, que se explica pela condição de imunossupressão, justificam a presente conclusão favorável ao pleito de valganciclovir para tratamento de manutenção em domicílio.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2013(2):Cd003774.

2. Friel TJ. Epidemiology, clinical manifestations, and treatment of cytomegalovirus infection in immunocompetent adults. In: Post. TW, editor. UpToDate. Waltham, MA. : UpToDate; 2016.

3. Santo CB, DC; Vella J. Clinical manifestations, diagnosis, and management of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA. (Acessed on 2016 July, 07): UpToDate; 2016.

4. Vaziri S, Pezhman Z, Sayyad B, Mansouri F, Janbakhsh A, Afsharian M, et al. Efficacy of valganciclovir and ganciclovir for cytomegalovirus disease in solid organ transplants: A meta-analysis. Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. 2014;19(12):1185-92.

5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 4, de 10 de janeiro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_ImunossupressonoTransplantehepaticoempediatria.pdf
   Bruminhent J, Razonable RR. Management of cytomegalovirus infection and disease in liver transplant recipients. World journal of hepatology. 2014;6(6):370-83.

6. Marcelin JR, Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus infection in liver transplant recipients: updates on clinical management. World J Gastroenterol. 2014 Aug 21;20(31):10658-67. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10658. PMID: 25152570; PMCID: PMC4138447.

7. Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, Sgarabotto D, Tuncer M, Noronha IL, Hartmann A; VICTOR Study Group. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2007 Sep;7(9):2106-13. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01910.x. Epub 2007 Jul 19. PMID: 17640310.

8. Asberg A, Humar A, Jardine AG, Rollag H, Pescovitz MD, Mouas H, Bignamini A, Töz H,

Dittmer I, Montejo M, Hartmann A; VICTOR Study Group. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2009 May;9(5):1205-13. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02617.x. PMID: 19422345.

9. Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, Paya CV, Pirsch J, Freeman RB, O'Grady J, Robinson C, To Z, Wren K, Banken L, Buhles W, Brown F. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Oct;44(10):2811-5. doi: 10.1128/AAC.44.10.2811-2815.2000. PMID: 10991864; PMCID: PMC90155.

10. Yadav SK, Saigal S, Choudhary NS, Saha S, Kumar N, Soin AS. Cytomegalovirus Infection in Liver Transplant Recipients: Current Approach to Diagnosis and Management. J Clin Exp Hepatol. 2017 Jun;7(2):144-151. doi: 10.1016/j.jceh.2017.05.011. Epub 2017 May 22. PMID: 28663679; PMCID: PMC5478971.

11. Franck B, Autmizguine J, Åsberg A, Théorêt Y, Marquet P, Ovetchkine P, Woillard JB. Thoroughly Validated Bayesian Estimator and Limited Sampling Strategy for Dose Individualization of Ganciclovir and Valganciclovir in Pediatric Transplant Recipients. Clin Pharmacokinet. 2021 Nov;60(11):1449-1462. doi: 10.1007/s40262-021-01034-w. Epub 2021 May 29. PMID: 34050910.

12. Franck B, Woillard JB, Théorêt Y, Bittencourt H, Demers E, Briand A, Marquet P, Lapeyraque AL, Ovetchkine P, Autmizguine J. Population pharmacokinetics of ganciclovir and valganciclovir in paediatric solid organ and stem cell transplant recipients. Br J Clin Pharmacol. 2021 Aug;87(8):3105-3114. doi: 10.1111/bcp.14719. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33373493.

13. Vaudry W, Ettenger R, Jara P, Varela-Fascinetto G, Bouw MR, Ives J, Walker R; Valcyte WV16726 Study Group. Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2009 Mar;9(3):636-43. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02528.x. PMID: 19260840.

14. Keles M, Yildirim R, Uyanik A, et al. Neutropenia related to valacyclovir and valganciclovir in 2 renal transplant patients and treatment with granulocyte colony stimulating factor: a case report. Exp Clin Transplant 2010;8:181-3

15. Razonable RR, Paya CV. Valganciclovir for the prevention and treatment of cytomegalovirus disease in immunocompromised hosts. Expert Rev Anti Infect Ther. 2004 Feb;2(1):27-41. doi: 10.1586/14787210.2.1.27. PMID: 15482169.

16. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol. 2009; 20(3): 629- 637.

17. Bula do Cloridrato de Valganciclovir, comercializado pela farmacêutica Dr. Reddys do Brasil, disponível no site da ANVISA.

18. Senna KM, Tura B, Santos B, Santos M. Instituto Nacional de Cardiologia Núcleo de

Avaliação de Tecnologias em Saúde - NATS. Análise de custo do uso oral de Valganciclovir para tratamento de viremia por citomegalovírus.

19. Henkin CC, Griener JC, Ten Eick AP. Stability of valganciclovir in extemporaneously compounded liquid formulations. Am J Health Syst Pharm. 2003 Apr 1;60(7):687-90. doi: 10.1093/ajhp/60.7.687. PMID: 12701551.

20. Anaizi NH, Dentinger PJ, Swenson CF. Stability of valganciclovir in an extemporaneously compounded oral liquid. Am J Health Syst Pharm. 2002 Jul 1;59(13):1267-70. doi: 10.1093/ajhp/59.13.1271. PMID: 12116892.

21. Souza ELH, Josino MAA, Sousa AA, Cruz SG. Desenvolvimento de uma forma farmacêutica líquida de cloridrato de valganciclovir e seu estudo de estabilidade. Boletim Informativo Geum, v. 5, n. 2, p. 27-34, abr./jun. 2014.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente pediátrico submetido a transplante renal de doador falecido em novembro de 2023. Conforme laudo médico, doador do órgão possuía sorologia positiva para citomegalovírus (CMV) e o receptor apresentou infecção por CMV (entende-se que primoinfecção) no pós-transplante, com necessidade de tratamento com ganciclovir endovenoso. Pleiteia valganciclovir para que o tratamento seja realizado em domicílio.
O Citomegalovírus (CMV) pertence à família dos Herpesvírus, e possui a característica de se manter no hospedeiro por tempo prolongado, como uma infecção latente, após a resolução da fase aguda, com maior risco para indivíduos imunossuprimidos. A soroprevalência do CMV oscila conforme a área geográfica e idade e pode chegar a 99,4% na população brasileira acima de 75 anos (1). A doença por CMV não apresenta um quadro clínico específico, podendo se manifestar por meio de febre, leucopenia, mononucleose, trombocitopenia, hepatite, encefalite ou infecção do trato gastrointestinal (2).
Os meios de transmissão do vírus ocorrem por contato sexual, ou por exposição ao sangue e tecidos, como no caso dos transplantes de órgãos sólidos de doadores positivos. Grande parte dos casos não estão associados a nenhum sintoma em hospedeiros imunocompetentes. E nos casos de pacientes com infecção por CMV sintomática, como a síndrome de mononucleose, a doença se apresenta auto-limitada, com recuperação completa ao longo de um período de dias a semanas. Nesses casos a terapia antiviral nem está comumente indicada (3, 4).
A infecção por CMV é uma importante causa de morbidade e mortalidade em receptores de transplantes de órgãos sólidos, nos primeiros seis meses pós-transplante, devido à imunossupressão, e tem sido bem descrita como a complicação de maior ocorrência em transplantes, com um risco cinco vezes aumentado para mortalidade global e onze vezes para óbito associado à infecção por CMV. Portanto, a prevenção da infecção, bem como o tratamento da doença por CMV, são de extrema importância para assegurar o sucesso de um transplante (3,5)
A prevalência da doença em pacientes transplantados oscila entre 30% e 50%, dependendo do tipo de órgão sólido. Pode ocorrer em aproximadamente 60% dos transplantados

categorizados como de alto risco, onde o receptor é negativo e o doador soropositivo, como no caso em tela. Mas também no grupo de receptores com sorologia positiva pré-transplante, onde o risco de infecção por reativação da doença é de 10% a 30%. Além de estar associada ao aumento do risco de rejeição do enxerto em transplantes (5).

Para o tratamento, quando indicado, existem medicamentos antivirais disponíveis, incluindo o ganciclovir e valganciclovir. Para as estratégias de tratamento, o que define posologia e tempo total de tratamento deve ser a gravidade e potencial de morbidade da doença, equilibrada contra o risco de toxicidade destes agentes de pronunciado efeito teratogênico e carcinogênico (3).

A terapia preemptiva tem demonstrado redução do risco do receptor de órgão sólido desenvolver a doença por CMV e consequente rejeição ao enxerto. Ela consiste em administrar o antiviral quando há evidência de infecção pelo CMV assintomática, detectada por carga viral pós transplante, antes que a doença se estabeleça. A profilaxia, usualmente utilizada em pacientes transplantados de órgão sólido, consiste em administrar o antiviral antes que a infecção se estabeleça (3).