Nota Técnica 352006

Data de conclusão: 22/05/2025 15:12:23

Paciente

Idade: 24 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 352006

CID: Z94.8 - Outros órgãos e tecidos transplantados

Diagnóstico: outros órgãos e tecidos transplantados;

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: LETERMOVIR

Via de administração: VO

Posologia: Letermovir 480 mg - tomar 1 comprimido por dia, por 100 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: LETERMOVIR

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim. Ganciclovir. Apesar de não constar na RENAME, o ganciclovir é disponibilizado através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) da Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LETERMOVIR

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LETERMOVIR

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LETERMOVIR

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O letermovir é um antiviral cuja ação consiste na inibição do complexo terminase CMV-DNA, impactando na replicação viral, na formação de genomas de unidade de comprimento adequada e na maturação do vírion (6).
Em 2017, foi realizado um ensaio clínico randomizado duplo-cego, de fase 3, em que pacientes adultos submetidos a TCTH alogênico, com soropositividade para CMV, foram randomizados para receber letermovir 480 mg por dia ou placebo por 14 semanas, em proporção 2:1. Pacientes com infecção significativa por CMV - caracterizada por doença em órgão-alvo ou viremia ultrapassando o limite definido para tratamento preemptivo - foram desligados do estudo e iniciaram terapia anti-CMV. Foram incluídos 495 pacientes e, após 24 semanas, 37,5% dos pacientes no grupo letermovir desenvolveram infecção por CMV clinicamente significativa, contra 60,6% dos pacientes no grupo placebo (P<0,001). A mortalidade por todas as causas em 24 semanas foi menor no grupo letermovir (10,2% vs 15,9%, P=0,03), mas não houve diferença clinicamente significativa na mortalidade em 48 semanas. Quase a totalidade dos pacientes nos dois grupos apresentaram algum evento adverso; os eventos adversos mais comuns no grupo letermovir foram diarreia, náuseas, febre e manifestações cutâneas (7).
Um estudo de coorte retrospectivo comparou pacientes submetidos a TCTH que receberam profilaxia com letermovir com aqueles que receberam terapia preemptiva com ganciclovir. Foram avaliados 61 pacientes (30 no grupo letermovir vs. 31 no grupo terapia preemptiva). As taxas de infecção clinicamente significativa por CMV foram semelhantes entre os grupos (68% no grupo terapia preemptiva vs. 57% no grupo letermovir, P=0,43), no entanto todos os casos ocorreram mais tarde - após o término da profilaxia - no grupo letermovir. Após 100 dias do transplante, 6% dos pacientes no grupo terapia preemptiva não apresentaram reativação de CMV, contra 67% no grupo letermovir. Não houve diferença nas taxas de doença do enxerto versus hospedeiro, tempo até a pega medular e mortalidade entre os grupos (8).
No relatório da CONITEC sobre esta tecnologia (6), o demandante apresentou pergunta PICO para revisão de literatura, que incluiu revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados. A busca incluiu o ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3 citado acima (7) e dois estudos de extensão deste mesmo ECR. Foi realizada uma nova busca em literatura com reformulação da PICO, contemplando revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais sem restrição de comparador. Ao final, foram incluídos 18 estudos, entre experimentais e observacionais. De modo geral, o ECR demonstra a eficácia do letermovir na redução da incidência de infecção clinicamente significativa por citomegalovírus. No entanto, não foi verificada diferença estatisticamente significativa na mortalidade por todas as causas e na sobrevida global relacionada ao letermovir. Os estudos observacionais, em geral, apresentam resultados semelhantes aos encontrados no ECR pivotal.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Letermovir	480 MG COM REV4 CT BL AL AL X 28		R$ 35.444,32	R$ 141.777,28

* 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%). 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 letermovir para o tempo pleiteado (100 dias), conforme tabela CMED.
Em relatório de recomendação elaborado pela CONITEC em novembro de 2022, foram comparados o uso de letermovir como profilaxia por um tempo médio de 65 dias com o uso de terapia preemptiva com ganciclovir ou valganciclovir por 35 dias. A análise resultou em custo de R$ 84.451,73 para a profilaxia com letermovir e R$ 27.416,06 sem realização de profilaxia, em um ano pós TCTH. O uso de letermovir implicou em custo incremental de R$ 57.035,67 com efetividade incremental de 18 dias de vida ganhos, com razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 1.086.063,38 por ano de vida ganho. Utilizando-se 100 dias de uso do fármaco, observou-se um RCEI de R$ 1.759.558,54. A tecnologia foi considerada não custo-efetiva pela comissão, que votou pela recomendação de não incorporação ao SUS, considerando também que o medicamento não demonstrou diferenças estatisticamente significantes nos eventos de doença do enxerto contra hospedeiro, neutropenia, doença renal aguda e mortalidade em 48 semanas (6).
A agência britânica National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendou o reembolso do letermovir para profilaxia de reativação e doença por CMV em pacientes submetidos a TCTH soropositivos para CMV somente após acordo comercial de redução de preço (9). Considerando o mesmo perfil de pacientes, a agência canadense Canada's Drug and Health Agency (CADTH) concluiu que há grande incerteza sobre o impacto de letermovir sobre mortalidade, limitando a análise econômica e impedindo o estabelecimento do desconto necessário a fim de que seja considerado custo-efetivo (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: menor taxa de infecção clinicamente significativa por CMV em comparação com placebo, sem impacto nas taxas de rejeição e de mortalidade.

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

Conclusão

Tecnologia: LETERMOVIR

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidências de que o uso de letermovir em pacientes submetidos a TCTH, que sejam soropositivos para CMV resulta em menores taxas de reativação e doença por CMV quando em comparação com placebo. No entanto, não há evidências de que esta tecnologia ofereça impacto em taxas de rejeição de enxerto, nefrotoxicidade e mortalidade. Ainda, em estudos comparando o uso de letermovir com terapia preemptiva com ganciclovir, o beneficio do letermovir em reduzir taxas de reativação de CMV só se deu durante o período em que a

droga esteve em uso, não se mantendo após a suspensão do letermovir.
Além disso, o paciente em tela apresenta condição diferente daquela testada no único ensaio clínico que avaliou esta tecnologia, uma vez que apresenta sorologia negativa para CMV e recebeu material de doadora tem sorologia positiva para CMV. Dessa forma, não podemos afirmar que o benefício observado no estudo citado para embasar o uso do medicamento se reproduzirá no paciente em tela.
Por fim, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do fármaco em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação para o tratamento pleiteado, e emitiu parecer de não incorporação. Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.

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. Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention and Treatment Strategies. Curr Treat Options Infect Dis. 2021;13(3):123-140. doi: 10.1007/s40506-021-00253-w. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34305463; PMCID: PMC8294301.

5. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. Hematol Oncol Clin North Am. 2011 Feb;25(1):151-69. doi: 10.1016/j.hoc.2010.11.011. PMID: 21236396; PMCID: PMC3340426.

6. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação: Letermovir para profilaxia de infecção e

doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores soropositivos para CMV (R+) submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico. Novembro de 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221208_relatorio_letermovir_para_cmv_pacientes_tcth.pdf

7. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2017;377(25):2433-2444. doi:10.1056/NEJMoa1706640

8. Gabanti E, Borsani O, Colombo AA, et al. Human Cytomegalovirus-Specific T-Cell Reconstitution and Late-Onset Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients following Letermovir Prophylaxis. Transplant Cell Ther. 2022;28(4):211.e1-211.e9. doi:10.1016/j.jtct.2022.01.008

9. National Institute for Health and Care Excellence. Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant. Julho de 2019. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta591

10. Canada's Drug and Health Agency. Letermovir. Julho de 2018. Disponível em: https://www.cadth.ca/letermovir

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando o diagnóstico de aplasia de medula óssea, diagnosticada em 2007. Para tratamento, realizou transplante de medula óssea em 14/11/2023. Uma vez que tem sorologia (IgG) não reagente para citomegalovírus (CMV) e a doadora tem sorologia positiva para CMV, pleiteia o uso do medicamento letermovir como profilaxia primária para esta infecção.
O 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, idade e se mostra mais alta em países desenvolvidos, com uma taxa de 50% na população adulta dos EUA. 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 (1).
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 (2,3).
A infecção por CMV é uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes transplantados, em especial 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. A prevenção da infecção, bem como o tratamento da doença por CMV, são de extrema importância para assegurar o sucesso de um transplante (2,4).

A incidência da doença por CMV em pacientes transplantados de medula óssea, quando não é realizada profilaxia, oscila entre 40% e 80%; o uso de estratégias preventivas reduziu a incidência a cerca de 20 a 35%, sendo maior nos casos em que o receptor possui IgG reagente para CMV. Outros fatores de risco incluem o uso de corticosteroides em altas doses, depleção de linfócitos T, doença do enxerto versus hospedeiro e o uso de doadores não aparentados (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 (2).

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 (2).