

**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**

Demanda : Giovanna Ferraioli –
infectologista CCIH

Elaboração:

-Katia Marie Senna- enfermeira, esp.
Economia da Saúde NATS

-Bernardo Tura – médico NBB

-Braulio Santos – médiuco NBB

Revisão:

Marisa Santos- epidemiologista
NATS

Sumário

INTRODUÇÃO.....	2
TECNOLOGIAS	3
PERGUNTA CLÍNICA	4
ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	4
MÉTODO	4
RECOMENDAÇÃO.....	7
REFERÊNCIAS	9

INTRODUÇÃO

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, 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 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, prevenção e tratamento da infecção e doença por CMV é de extrema importância para assegurar o sucesso de um transplante.(4) (2)

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. 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 a aumentado risco de rejeição do enxerto em transplantes. (5)

Para o tratamento, quando indicado, existem diversos medicamentos antivirais disponíveis, incluindo o ganciclovir, valganciclovir, ciclofovir, valaciclovir, aciclovir. A eficácia

e a toxicidade destes agentes foram muito bem avaliadas em pacientes imunossuprimidos, uma vez que o paciente imunocompetente costuma evoluir para sua recuperação sem intervenção. Portanto, não está clara a dose e duração de terapia para esse grupo de indivíduos, por ser difícil a comprovação do real impacto da terapia antiviral sobre o resultado clínico. Assim, a gravidade e potencial de morbidade da doença deve ser equilibrado contra o risco de toxicidade de medicamentos para decidir se deve ou não usar medicamentos antivirais na população imunocompetente. (2)

O maior impacto do tratamento tem sido demonstrado no grupo de indivíduos imunossuprimidos, como os pacientes com HIV e transplantados de órgãos sólidos. A terapia profilática ou preemptiva tem demonstrado redução do risco do receptor de órgão sólido desenvolver a doença por CMV e consequente rejeição ao enxerto. (2) A terapia preemptiva consiste em administrar o antiviral quando há evidência de infecção pelo CMV assintomática, detectada por sorologias pós transplante, antes que a doença se estabeleça.

TECNOLOGIAS

Valganciclovir (VG) é um medicamento antiviral, pró-fármaco do ganciclovir. Atua por inibição da síntese do DNA viral. Aprovado em 2001 pela Food and Drug Administration (FDA), e com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob a forma de comprimidos revestidos de 450 mg.

Indicado para o tratamento de retinite em pacientes portadores do HIV/Aids e para a prevenção da doença por CMV em pacientes transplantados de rim, coração e pâncreas. A recomendação para a profilaxia da doença pelo CMV, em pacientes pós transplante de rim, coração e pâncreas é de 900 mg por dia, via oral. E para o tratamento da infecção ou terapia preemptiva é de 900 mg 2 x ao dia por 21 dias.

Ganciclovir (GC) é um análogo do nucleosídeo 2'-desoxiguanosina, com uma estrutura semelhante à do aciclovir. Sua atividade inibidora dos Herpesvírus tem especial ação contra o CMV. Eliminação renal elevada necessitando de ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal. Possui baixa biodisponibilidade por via oral (6% a 9%) e tem sido comercializado sob a forma endovenosa, na concentração de 1 mg/ml com registro autorizado pela ANVISA. Indicado para o tratamento e prevenção de infecções por CMV em

imunodeprimidos (transplantes). A dose recomendada é de 5 mg/Kg 2 x ao dia, por 14 ou 21 dias.

PERGUNTA CLÍNICA

O medicamento Valganciclovir na apresentação oral para o tratamento de pacientes pós-transplante cardíaco com diagnóstico de viremia por citomegalovírus é mais custo-efetivo comparado ao tratamento padrão com Ganciclovir na apresentação endovenosa?

ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Demandante: Instituto Nacional de Cardiologia

População	Pacientes adultos pós transplante cardíaco com diagnóstico de viremia por Citomegalovírus
Intervenção	Valganciclovir uso oral
Comparação	Ganciclovir uso endovenoso
Desfechos	Evitar doença por CMV

Tabela 1. Tabela estruturada para elaboração do Relatório (PICO).

Evidências descritas pelo demandante:

- Eficácia no tratamento de viremia por CMV e na doença órgão específico por via oral, com boa biodisponibilidade e tolerância.
- O tratamento por via oral possibilita a liberação do paciente para o domicílio e possui menor risco de complicações em comparação ao uso endovenoso (acesso vascular, internação).
- Pequeno número de pacientes com indicação

MÉTODO

O demandante solicitou a avaliação de custos do medicamento Valganciclovir por via oral, como opção ao uso endovenoso do Galvanciclovir. E como justificativa descreveu a possibilidade de evitar a internação e os riscos inerentes ao uso de medicação endovenosa para os pacientes em pós-operatório de transplante cardíaco, que apresentam sorologias

positivas para CMV durante o acompanhamento ambulatorial e necessitam de tratamento para a viremia.

Atualmente, os pacientes que se submetem ao transplante cardíaco e que recebem um órgão de doador portador do citomegalovírus necessitam fazer um tratamento preemptivo por 21 dias com um dos medicamentos avaliados. E o medicamento que possui biodisponibilidade para o tratamento por via oral é o Valganciclovir. Entretanto, o seu elevado custo precisa ser avaliado para justificar sua efetiva utilização no INC.

Uma revisão rápida da literatura sobre as tecnologias e sua indicação foi realizada na base de dados primária Medline (via Pubmed), para localizar revisões sistemáticas publicadas até 08/07/2016 a partir da seguinte estratégia de busca: systematic[*sb*] AND (((*"Heart Transplantation"*[*Mesh*]) AND *"Cytomegalovirus"*[*Mesh*]) AND *"valganciclovir"*[*Supplementary Concept*]) OR *"Ganciclovir"*[*Mesh*]).

Descrição do Modelo

A análise foi elaborada sob a perspectiva da instituição com os dados referentes aos custos diretos de aquisição do medicamento, do procedimento e das diárias para cada tratamento preemptivo. Os custos com o tratamento profilático não foram utilizados na análise.

A estimativa da prevalência de pacientes viremia pós transplante, se baseou nos exames com resultados positivos dos pacientes que submeteram ao transplante de coração na instituição, no período de 2014 a julho de 2016.

Os custos foram estimados a partir dos valores de aquisição das tecnologias fornecido pela farmácia da instituição. O Valganciclovir 450 mg, o valor foi de R\$ 172,79 por comprimido, e para o Ganciclovir 500 mg que tem sido regularmente utilizado, o valor de R\$ 106,00 por cada bolsa de 500 ml.

Os custos operacionais levaram em consideração o valor do procedimento para uma intercorrência pós transplante e as diárias, conforme estabelecido na tabela SIGTAP a partir do banco de dados DATASUS, e calculados de acordo com o tempo de tratamento prescrito.

Para o cálculo do impacto financeiro foram utilizados os custos dos tratamentos com as tecnologias (proposta e padrão), e estimada uma ocorrência de 2 casos de viremia ao ano, baseada nas informações do banco de dados da equipe do transplante.

Para a construção do modelo foram utilizadas as estimativas da população e os custos, conforme descrito no Quadro 2.

Quadro 2. Estimativas utilizadas para a construção do modelo econômico

ESTIMATIVAS	VALOR	REFERÊNCIA
POPULAÇÃO TRANSPLANTADOS (16 pacientes transplantados em 30 meses)	16	Pacientes transplantados 2014 a 2016 (banco de dados equipe transplante do INC)
INCIDÊNCIA (5 casos positivos em 16 pacientes) 1 caso a cada 3 transplantes	2 / ano	Casos positivos / total transplantes 2014 a 2016 (dados fornecidos pela médica imunologista da equipe de transplante do INC).
Probabilidade da Doença por CMV:		
▪ Valganciclovir	0,1005	Kalil, 2009 (6)
▪ Ganciclovir	0,1015	
TECNOLOGIA PROPOSTA		Compra INC/2016:
▪ Valganciclovir 450 mg (VO) 2 cp 12/12h por 21 dias	R\$ 14.514,36	Cada comprimido de 450 mg R\$ 172,79
TECNOLOGIA PADRÃO		
▪ Ganciclovir 250/500 mg (EV) 5 mg/Kg 12/12h por 21 dias (cálculo com peso médio = 70 kg)	R\$ 4.452,00	Compra INC 2016: 500 mg - R\$ 106,00 (500 ml) 2 bolsas de 500 ml/dia = R\$ 212,00
▪ Procedimento por dia (21 dias)	R\$ 4.322,64	SIGTAP – Jul/2016: Intercorrência pós transplante de coração = R\$ 205,84/ dia
▪ Internação (21 dias)	R\$ 421,26	Diária de Permanência a Maior (SIGTAP – Jul/2016) = R\$ 20,06
CUSTO TOTAL DO PADRÃO	R\$ 9.195,90	

RESULTADOS

Quadro 3. Custo do Tratamento Individual

TECNOLOGIA	CUSTO MEDICAMENTO	CUSTO PROCEDIMENTO	CUSTO INTERNAÇÃO	CUSTO TOTAL TRATAMENTO
Valganciclovir (VO)	R\$ 14.514,36	_____	_____	R\$ 14.514,36
Ganciclovir (EV)	R\$ 4.452,00	R\$ 4.322,64	R\$ 421,26	R\$ 9.195,90
Custo Incremental	R\$ 5.318,46			
Impacto Orçamentário Anual	Valganciclovir	R\$ 10.636,92		

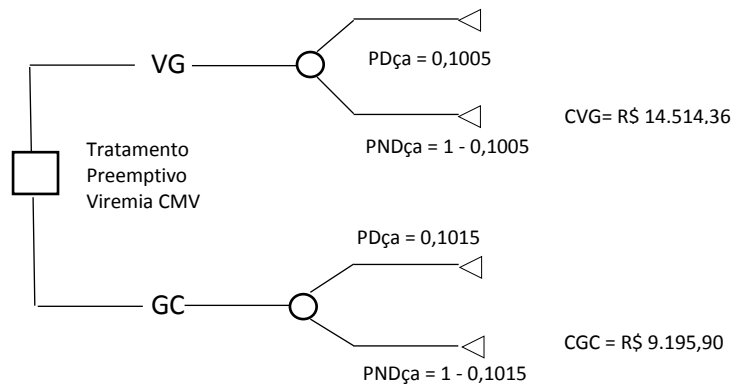


Figura 1. Modelo de Decisão para o Tratamento de CMV

O custo incremental (gastos a mais) do Valganciclovir foide R\$ 5.318,46, gerando um impacto orçamentário de R\$ 10.636,92 por ano para tratar dois pacientes em pós transplante cardíaco com viremia por CMV.

DISCUSSÃO

O Valganciclovir é um medicamento largamente indicado, como opção dentre as estratégias de terapia preemptiva para a doença por CMV, sendo mais utilizado em pacientes submetidos ao transplante de órgãos sólidos, apesar de seu alto custo. Uma das principais razões para sua popularidade está associada à sua apresentação por via oral, que demonstrou maior eficácia e biodisponibilidade do que os demais antivirais disponíveis. (6)

Diversos estudos demonstram eficácia semelhante do Valganciclovir comparado aos demais antivirais. Entretanto, poucos estudos compararam diretamente VG ao GC, e alguns ainda classificaram profilaxia como terapia preemptiva. No entanto, recentemente uma revisão sistemática com metanálise comparou o uso do VG oral ao GC em sua apresentação endovenosa, confirmando similar eficácia entre os dois medicamentos, o que permite garantir um tratamento mais confortável para o paciente imunossuprimido. (4, 7)

As diferentes estratégias de prevenção do CMV e algumas questões relativas à eficácia e economia permanecem em discussão. Importante salientar que, uma das indicações de uso para o valganciclovir é o paciente ambulatorial, que se submeteu a um transplante de órgão sólido e, dessa forma pode evitar uma internação hospitalar relativamente longa, com os riscos já conhecidos para um paciente imunossuprimido, mantido em um acesso venoso. (6, 7) Sem considerar os benefícios intangíveis, como o stress pelo afastamento familiar, o risco de qualquer intercorrência durante sua internação e a oportunidade de utilizar o leito hospitalar para outro paciente.

O custo incremental entre os dois tratamentos foi elevado, no entanto o impacto orçamentário anual não foi grande, face a uma baixa prevalência de casos positivos (2 casos/ano), pode ser considerado favorável ao se ponderar que o benefício ao paciente pós transplante cardíaco será a prevenção de doença por CMV e suas possíveis complicações em pacientes transplantados. O sucesso do paciente transplantado representa um benefício institucional e já implica em uma grande utilização de recursos prévia.

RECOMENDAÇÃO

Recomendação fraca a favor da Incorporação do Valganciclovir com controle de dispensação conforme protocolo.

REFERÊNCIAS

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. (Acessed on July, 07 2016): 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. Bruminhent J, Razonable RR. Management of cytomegalovirus infection and disease in liver transplant recipients. *World journal of hepatology.* 2014;6(6):370-83.
6. Kalil AC, Freifeld AG, Lyden ER, Stoner JA. Valganciclovir for cytomegalovirus prevention in solid organ transplant patients: an evidence-based reassessment of safety and efficacy. *PloS one.* 2009;4(5):e5512.
7. Small LN, Lau J, Snyderman DR. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin Infect Dis.* 2006;43(7):869-80.