

**Data: 19/02/2014**

**NT 77/2014**

**Solicitante: Ilm Dr Alyrio Ramos**

**Desembargador da 8ª Câm. Cível - TJMG**

<b>Medicamento</b>	<b>X</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**Numeração: 1.0133.13.004817-5/001**

**TEMA: VALGANCICLOVIR NO TRATAMENTO DA CITOMEGALVIROSE EM PACIENTE TRANSPLANTADO RENAL**

**Sumário**

1. RESUMO EXECUTIVO.....	2
1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	2
1.2. CONCLUSÃO .....	3
2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO .....	5
2.1. PERGUNTA ESTRUTURADA .....	5
2.2. CONTEXTUALIZAÇÃO(1) .....	5
2.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA .....	6
2.1.1. VALGANCICLOVIR(2).....	6
2.1.1.1. Indicação de bula.....	6
2.1.1.2. Dose profilática .....	6
2.1.1.3. Preço(3): .....	6
3. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA(1)(4).....	7
3.1. CONCLUSÃO .....	8
4. REFERÊNCIAS.....	8

## **INFORMAÇÕES ENCAMINHADAS**

“Encaminho, anexas, cópias de documentação relativos ao paciente com transplante renal com diagnóstico de doença de citomegalovírus (B 25-8), e que reivindica o fornecimento do medicamento CLORIDRATO DE VALGANCICLOVIR 450mg. O mesmo alega ter dificuldade de acesso venoso, necessitando de medicamento pela via oral.

Solicito parecer sobre a adequação do fármaco, seu preço, existência ou não de medicamento e/ou tratamento alternativo fornecido pelo SUS, prazo para utilização e demais observações julgadas necessárias.

Enfatizo a urgência necessária.

### **1. RESUMO EXECUTIVO**

#### **1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO**

O citomegalovírus (CMV) é um vírus da família herpes vírus, e cerca de 50% a 75% dos adultos já foram infectados por ele. Nos indivíduos com o sistema de defesa íntegro, o CMV permanece em estado dormente. Em indivíduos com o sistema de defesa enfraquecido, como em pacientes que receberam transplante de órgão e fazem uso de medicação contra rejeição, o CMV torna-se ativo e causa doença. Em pacientes que receberam transplante de órgãos, a doença pelo CMV pode causar várias complicações, entre elas a perda do órgão transplantado.

## **1.2. CONCLUSÃO**

- A profilaxia para pacientes transplantados renais refere-se em geral aos pacientes adultos que apresentarem status sorológico negativo para CMV previamente ao transplante e que receberem um rim de doador soropositivo para CMV.
- O valganciclovir é o medicamento de escolha para o tratamento profilático do CMV em paciente pós-transplante renal. De acordo com a posologia recomendada e o tempo de tratamento solicitado, o custo total seria de R\$67.200,00.
- O ganciclovir venoso é o tratamento de segunda escolha em pacientes que não conseguem ser tratados com valganciclovir. No entanto, foi informado que o paciente tem dificuldade de acesso venoso periférico, impossibilitando o tratamento pela via venosa.
- Como terceira alternativa há o valaciclovir (nome comercial VALTREX ®(6)). Este medicamento também não é fornecido pelo SUS. De acordo com a bula, a dose preconizada é de 2 g, quatro vezes ao dia. Considerando a posologia recomendada e o tempo de tratamento solicitado, o custo total seria de R\$9.300,00. Não há estudos que permitam definir pela superioridade do valaciclovir em comparação ao tratamento com valganciclovir.

## **RESPOSTA A QUESITOS ESPECÍFICOS**

### **1. Os medicamentos prescritos são mesmo indicados para o tratamento da enfermidade do paciente?**

Sim, o valganciclovir possui registro junto a ANVISA e os usos aprovados são:

- a) Tratamento de retinite por citomegalovírus (CMV) em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS);
- b) Profilaxia da doença pelo CMV em receptores de transplante de órgão sólido de alto risco (doador soropositivo para CMV e receptor soronegativo).

### **2. Os medicamentos estão incluídos na lista do SUS?**

Não. O medicamento valganciclovir não é fornecido pelo SUS.

**3. Há algum medicamento da lista do SUS que possa substituir os medicamentos prescritos?**

O aciclovir oral é fornecido pelo SUS, porém possui baixa biodisponibilidade e a baixa sensibilidade do CMV à droga. As evidências da literatura não corroboram com a indicação deste medicamento para a profilaxia do CMV no pós-transplante renal.

**4. Qual o protocolo recomendado pelo SUS para o tratamento da enfermidade?**

Não há protocolo recomendado pelo SUS.

**5. PREÇO(2)**

VALCYTE®	450 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60	R\$11.200,00
----------	------------------------------------	--------------

Considerando a posologia recomendada e o tempo de tratamento, o custo total seria de R\$67.200,00.

## **2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO**

### **2.1. PERGUNTA ESTRUTURADA**

População: paciente transplantado renal

Intervenção: Valganciclovir

Comparação: aciclovir, valaciclovir, ganciclovir

Desfecho: eficácia e segurança.

### **2.2. CONTEXTUALIZAÇÃO(3)(4)**

O citomegalovírus (CMV) ou herpesvírus humano tipo-5 pertencente à subfamília  $\beta$ -herpesviridae e têm capacidade de permanecer latente, integrado no cromossomo da célula hospedeira, após uma infecção aguda. Ele é encontrado em latência na maioria dos indivíduos adultos, com soroprevalência de 30 a 70% em países desenvolvidos e até mais de 97% em países em desenvolvimento.

A infecção por CMV ocorre em grande parte dos receptores de órgãos sólidos (44 a 85%), geralmente nos primeiros meses após o transplante, quando a imunossupressão é mais intensa. A infecção sintomática ocorre em 8% dos pacientes submetidos a transplante renal.

O CMV é transmitido principalmente através do órgão doado e, menos comumente, através de hemoderivados. Há três padrões de transmissão em transplantados de órgãos sólidos: 1) infecção primária: quando um indivíduo soronegativo recebe um órgão com células infectadas com o vírus latente; 2) Infecção secundária ou reativação: quando ocorre reativação de vírus latente endógeno do receptor; 3) Superinfecção ou reinfecção: quando o receptor soropositivo adquire o vírus latente em células de um doador soropositivo, mas tem reativação do vírus endógeno (com origem no receptor).

Em indivíduos com o sistema de defesa enfraquecido, como em pacientes que receberam transplante de órgão e fazem uso de medicação contra rejeição, o CMV torna-se ativo e causa doença. Em pacientes que receberam transplante de órgãos, a doença pelo CMV pode causar várias complicações, entre elas a perda do órgão transplantado.

## 2.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

### 2.1.1. VALGANCICLOVIR(5,6)

**Nome comercial:** VALCYTE®

**Princípio Ativo:** O valganciclovir é um pró-fármaco do ganciclovir, o qual é rapidamente convertido a ganciclovir, após sua administração oral.

**Apresentação:** Sua forma de apresentação é em comprimido de 450mg.

The screenshot shows the ANVISA website interface. At the top, there is a yellow banner with the logo of the Ministério da Saúde and Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Below this, a green navigation bar contains links for 'Institucional', 'Anvisa Divulga', 'Serviços', 'Áreas de Atuação', 'Legislação', 'Espaço Cidadão', 'Profissional de Saúde', and 'Setor Regulado'. The main content area is titled 'Resultado da Consulta de Produtos de Empresas - Medicamento'. It displays a table with the following data:

Número de Produtos nesta página : 1					
NOME COMERCIAL	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
VALCYTE	101000593	253510149810112	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. - 33.009.945/0001-23	Publicado Deferimento	10/2018

A 'VOLTAR' button is located at the bottom right of the table.

#### 2.1.1.1.INDICAÇÃO DE BULA

O valganciclovir (Valcyte®) tem indicação de bula para o tratamento de retinite (inflamação da retina) por citomegalovírus (CMV) em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e como profilaxia da doença por citomegalovírus em receptores de transplante de órgão sólido de alto risco (doador soropositivo para CMV e receptor soronegativo).

#### 2.1.1.2.DOSE PROFILÁTICA

Dose recomendada: 900 mg VO 1x por dia

#### 2.1.1.3.PREÇO(2)

VALCYTE®	450 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60	R\$11.200,00
----------	------------------------------------	--------------

Considerando a posologia recomendada e o tempo de tratamento, o custo total seria de R\$67.200,00.

Como alternativa há o valaciclovir (nome comercial VALTRESX ®(1)) e o ganciclovir (nome comercial Ganvirax®(7)). Nenhum dos dois são fornecidos pelo SUS.

De acordo com a bula, a dose de preconizada do valaciclovir é de 2 g, quatro vezes ao dia. Considerando a posologia recomendada e o tempo de tratamento, o custo total seria de R\$9.300,00.

VALTREX®	500 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10	R\$129,18
----------	---------------------------------------	-----------

### 3. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA(3,4,8–10)

A profilaxia para citomegalovírus consiste na administração de antivirais ou componentes hematológicos imediatamente após o transplante para aqueles pacientes considerados como tendo alto risco para infecção por CMV(11). Diversos fatores de risco para infecção por CMV têm sido descritos em transplante renal. O estado de receptor soronegativo e o doador soropositivo previamente ao transplante e o uso de terapia com anticorpos anti-linfocitários representam alto risco de desenvolvimento de doença por CMV. Outros fatores de risco compreendem alta dosagem de micofenolato-mofetil (3g/d), infecção por vírus herpes humano tipo-6, transplante renal com doador cadáver e tratamento para rejeição.

Até o momento alguns medicamentos foram testados para diminuir a incidência de infecção primária e secundária por CMV em receptores de transplante renal. Dentre estes podemos citar: aciclovir (oral ou intravenoso), ganciclovir (oral ou intravenoso), valaciclovir (oral) e valganciclovir (oral).

Uma revisão sistemática publicada por Hodson et al avaliou a eficácia dos medicamentos aciclovir, ganciclovir, valganciclovir e valaciclovir. Foram incluídos 19 estudos que avaliaram, ao todo, 1981 pacientes. Quando os medicamentos aciclovir, ganciclovir ou valaciclovir foram comparados com placebo (nenhum tratamento) todos foram capazes de reduzir significativamente o risco de doença por CMV (19 estudos; RR 0,42, IC 95% 0,34-0,52), infecção por CMV (17 estudos; RR 0,61, IC 95% 0,48-0,77), e todas as causas de mortalidade (17 estudos; RR 0,63, IC 95% 0,43-0,92) principalmente a redução da mortalidade por doença CMV (7 estudos; RR 0,26, IC 95% 0,08-0,78).

Em estudos que realizaram comparação direta entre os medicamentos, o ganciclovir foi mais eficaz em prevenir a doença por citomegalovírus quando comparado com aciclovir. Valganciclovir oral e ganciclovir venoso tiveram eficácia semelhante ao ganciclovir oral. Atribuiu-se a eficácia limitada do

aciclovir a sua baixa biodisponibilidade e a baixa sensibilidade do CMV à droga (8,12).

Quanto ao ganciclovir oral estudos demonstram que esta droga possui baixa biodisponibilidade e pobre absorção. Além disso, a literatura reporta resistência ao ganciclovir em até 7% dos transplantes de órgãos sólidos.

O ganciclovir intravenoso tem sua eficácia comprovada na profilaxia para CMV em receptores de transplante. Embora ganciclovir intravenoso seja altamente eficaz, ele apresenta como inconveniente a necessidade de se utilizar cateter intravenoso, o incômodo de receber injeções por um tempo prolongado, além de frequentes visitas ao hospital, não sendo considerado mais como “Gold Standard” para profilaxia para CMV(13,14). Em situações nas quais o paciente encontra-se internado e necessita de profilaxia primária ou secundária, não havendo uma previsão de alta para o mesmo, sugere-se o uso do Ganciclovir intravenoso visando um menor custo para o tratamento.

De acordo com o site Uptodate(8) e o “Consenso internacional no manejo do citomegalovírus em transplante de órgãos sólidos”(10), o valganciclovir é atualmente a droga de escolha para profilaxia de infecção por citomegalovírus.

### **3.1. CONCLUSÃO**

- A profilaxia para pacientes transplantados renais refere-se em geral aos pacientes adultos que apresentarem status sorológico negativo para CMV previamente ao transplante e que receberem um rim de doador soropositivo para CMV.
- O valganciclovir é o medicamento de escolha para o tratamento profilático do CMV em paciente pós-transplante renal. De acordo com a posologia recomendada e o tempo de tratamento solicitado, o custo total seria de R\$67.200,00.
- O ganciclovir venoso é o tratamento de segunda escolha em pacientes que não conseguem ser tratados com valganciclovir. No entanto, foi informado que o paciente tem dificuldade de acesso venoso periférico, impossibilitando o tratamento pela via venosa.
- Como terceira alternativa há o valaciclovir (nome comercial VALTrex ®(6)). Este medicamento também não é fornecido pelo SUS. De acordo com a bula, a dose preconizada é de 2 g, quatro

vezes ao dia. Considerando a posologia recomendada e o tempo de tratamento solicitado, o custo total seria de R\$9.300,00. Não há estudos que permitam definir pela superioridade do valaciclovir em comparação ao tratamento com valganciclovir.

## RESPOSTA A QUESITOS ESPECÍFICOS

**6. Os medicamentos prescritos são mesmo indicados para o tratamento da enfermidade do paciente?**

Sim, o valganciclovir possui registro junto a ANVISA e os usos aprovados são:

- a) Tratamento de retinite por citomegalovírus (CMV) em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS);
- b) Profilaxia da doença pelo CMV em receptores de transplante de órgão sólido de alto risco (doador soropositivo para CMV e receptor soronegativo).

**7. Os medicamentos estão incluídos na lista do SUS?**

Não. O medicamento valganciclovir não é fornecido pelo SUS.

**8. Há algum medicamento da lista do SUS que possa substituir os medicamentos prescritos?**

O aciclovir oral é fornecido pelo SUS, porém possui baixa biodisponibilidade e a baixa sensibilidade do CMV à droga. As evidências da literatura não corroboram com a indicação deste medicamento para a profilaxia do CMV no pós-transplante renal.

**9. Qual o protocolo recomendado pelo SUS para o tratamento da enfermidade?**

Não há protocolo recomendado pelo SUS.

**10. PREÇO(2)**

VALCYTE®	450 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60	R\$11.200,00
----------	------------------------------------	--------------

Considerando a posologia recomendada e o tempo de tratamento, o custo total seria de R\$67.200,00.

#### 4. REFERÊNCIAS

1. Bula Valtrex. Available from:  
<http://www.bulas.med.br/bula/4676/valtrex.htm>
2. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva. Available from:  
[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista\\_conformidade\\_200711.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_200711.pdf?MOD=AJPERES)
3. Nota Técnica N° 59 /2012. Minist da Saúde [Internet]. Available from:  
[http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/valganciclovir\(Valcyte®\).pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/valganciclovir(Valcyte®).pdf)
4. ABORDAGEM DAS INFECÇÕES POR CITOMEGALOVÍRUS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL. Hosp do Rim e Hipertens Fundação Oswaldo Ramos [Internet]. Available from:  
[http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=4&cad=rja&ved=0CEQQFjAD&url=http://xa.yimg.com/kq/groups/16781130/596737074/name/ABORDAGEM\\_DAS\\_INFEC\\_\\_ES\\_POR\\_CITOMEGALOV\\_RUS\\_EM\\_PACIENTES\\_SUBMETIDOS\\_A\\_TRANSPLANTE\\_RENAL-1.doc&ei=8laWUu2YKNWrsASWuYCgCw&usg=AFQjCNGasXxs6clQkYaI8khhKbd6zWoQTg&bvm=bv.57155469,d.cWc](http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=4&cad=rja&ved=0CEQQFjAD&url=http://xa.yimg.com/kq/groups/16781130/596737074/name/ABORDAGEM_DAS_INFEC__ES_POR_CITOMEGALOV_RUS_EM_PACIENTES_SUBMETIDOS_A_TRANSPLANTE_RENAL-1.doc&ei=8laWUu2YKNWrsASWuYCgCw&usg=AFQjCNGasXxs6clQkYaI8khhKbd6zWoQTg&bvm=bv.57155469,d.cWc)
5. Bula Valglanciclovir. Available from: 1. Os medicamentos prescritos são mesmo indicados para o tratamento da enfermidade do paciente?
6. Registro na Anvisa. Available from:  
[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/452b2500418d0d5a85c89dde61db78cc/LISTA+CONFORMIDADE\\_2013-10-21.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/452b2500418d0d5a85c89dde61db78cc/LISTA+CONFORMIDADE_2013-10-21.pdf?MOD=AJPERES)
7. Bula Ganvirax. Available from:  
<https://www.prescrevo.com/conteudo/bulas/GANVIRAX.pdf>
8. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. Uptodate [Internet]. Available from:  
[http://www.uptodate.com/contents/cytomegalovirus-infection-in-renal-transplant-recipients?source=search\\_result&search=valganciclovir&selectedTitle=7~38](http://www.uptodate.com/contents/cytomegalovirus-infection-in-renal-transplant-recipients?source=search_result&search=valganciclovir&selectedTitle=7~38)
9. Guidelines. Treatment of Cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. Nephrology 2004; 9: S37-S40.
10. Transplantation. 2010 Apr 15;89(7):779-95. doi:  
10.1097/TP.0b013e3181cee42f. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, Allen U, Hu.

11. Van der Bij, W. & Speich, R. Management of Cytomegalovirus Infection and Disease after Solid-Organ Transplantation. *CID* 2001; 33 (Suppl 1): S33-7.
12. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GF, Barclay PG, Kable K, Vimalachandra D CJ. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005;365(9477):2105.
13. Babel N., Gabdrakhmanova L., Juergensen J-S., Eibl N., Hoerstrup J., Hammer M., Rosenberg C., Hoeflich C., Frei U., Rohde F., Volk H-D., and Reinke P. Treatment of Cytomegalovirus Disease with Valganciclovir in Renal Transplant Recipients: A Single Ce.
14. Dickemann, M.J., Kabulbayev, K., Steiger, J., Cathomas, G., Reusser, P., and Tamm, M. Ganciclovir prophylaxis to prevent CMV disease in kidney recipients undergoing anti-lymphocyte globulin treatment for acute rejection. *Clinical Microbiology and Infecti.*