



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

| | |
|---------------------|--|
| Proceso: | Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) |
| Solicitante: | Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME |

I. Datos de la solicitud

| | |
|-------------------------------------|--|
| Medicamento solicitado: | Valganciclovir 450mg tableta |
| Indicación específica: | Infección por citomegalovirus (CMV) en receptores de trasplante de órganos sólidos que desarrollen infección por CMV, en pacientes con VIH+ o neutropénicos, o con diagnóstico o sospecha de infección por CMV |
| Institución que lo solicita: | ESSALUD |
| Número de casos anuales: | ----- |

II. Datos del medicamento

| | |
|---|---|
| Denominación Común Internacional: | Valganciclovir (J05AB14) |
| Formulación propuesta para inclusión | Valganciclovir 450mg tableta |
| Verificación de Registro Sanitario: | Valganciclovir 450mg tableta: 01 Registro Sanitario vigente |
| Alternativas en el PNUME: | Ganciclovir 500mg inyectable |

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

El citomegalovirus humano (CMV) es un virus de ADN bicatenario miembro del grupo de herpesvirus. Es el virus de herpes humano más grande conocido, con un genoma de 230 kb. El CMV se distribuye universalmente tanto entre poblaciones de países desarrollados como en vías de desarrollo. La prevalencia de la infección aumenta con la edad en cada población, pero la prevalencia global de la infección y la edad de adquisición inicial varían significativamente según clase socioeconómica y ubicación geográfica.¹ La tasa de seroprevalencia de CMV varía de 60% a 100% dependiendo de la población, la cual es generalmente más alta en países en desarrollo en comparación con los países desarrollados, y es mayor en las zonas urbanas en comparación con las comunidades rurales.²

El CMV es una de las infecciones más comunes después de un trasplante de órganos sólidos (TOS), con tasas de infección que varían dependiendo de la inmunidad basal específica a CMV (seropositividad del donante y del receptor), el estado de inmunosupresión neta global y el tipo de trasplante de órgano. Dependiendo de la serología basal del donador y del receptor, la infección por CMV puede ser el resultado de una reactivación o una reinfección (en receptores CMV seropositivos), o una infección primaria (en receptores CMV seronegativos que recibieron aloinjertos de donantes CMV

¹ Ahmed A. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection. Infect Disord Drug Targets. 2011;11(5):475-503.

² BestPractice. Cytomegalovirus infection: Epidemiology [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; 2014 [Actualizado 07 nov 2014; fecha de acceso 10 nov 2014]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/560/basics/epidemiology.html>



seropositivos [D+/R-].³ Por otro lado, entre los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH), el CMV es aún una de las principales causas de complicaciones infecciosas después de un TPH; este virus es causante de neumonías (con una alta mortalidad inicial, entre 80% a 90%), gastroenteritis, y con menos frecuencia retinitis y hepatitis.⁴

La enfermedad por CMV mayormente ocurre entre uno y cuatro meses después del trasplante de un órgano sólido en ausencia de profilaxis antiviral. Por ello, frecuentemente, la enfermedad por CMV es reconocida en el período siguiente al cese de la profilaxis. Los pacientes con mayor riesgo de infección son aquellos que son CMV seronegativos (*naïve* inmunológicamente) y reciben un aloinjerto de un donante seropositivo (D+/R-), y aquellos con infección latente por CMV quienes requieren tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios como parte de la terapia de inducción o por rechazo del injerto. La infección asintomática es común tanto en la combinación D+/R- y receptores seropositivos.⁵

En Estados Unidos la seroprevalencia de CMV es más alta entre individuos infectados con VIH que entre la población general (>90% versus 67%). En la era previa al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la retinopatía fue la causa más común de daño visual y pérdida de visión en personas infectadas con VIH, con 24% a 42% de retinitis por CMV en pacientes infectados por VIH con SIDA. En individuos con conteos de células T CD4+ <50, se ha estimado una incidencia de 0.2 casos/persona-año, con daño de la agudeza visual severa <20/50 de 0.94-0.98/ojo-año. La retinitis por CMV también estuvo asociada con un incremento en la mortalidad en pacientes con SIDA. Sin embargo, en la era TARGA, la incidencia de retinitis por CMV se redujo (0.36 casos/100 personas año) en gran medida respecto a la era pre TARGA.⁶

Se han propuesto modelos que distinguen entre las complicaciones infecciosas que tienen lugar durante las diferentes fases postrasplante, (**Figura 1**), en la que la fase I es la fase pre prendimiento (<15-45 días después de TCH); fase II, la fase pos prendimiento (30-100 días después de HCT); y la fase III, la fase tardía (>100 días después de HCT).⁷

³ Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. *Curr Infect Dis Rep.* 2012;14(6):633-41.

⁴ Mori T, Kato J. Cytomegalovirus infection/disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2010;91(4):588-95.

⁵ Alexander BD, Fishman JA. Prophylaxis of infections in solid organ transplantation [Internet]. Version 7.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 25 feb 2014; citado 15 oct 2014]. Disponible: <http://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-infections-in-solid-organ-transplantation>

⁶ Barrett L, Walmsley S. CMV retinopathy in the antiretroviral therapy era: prevention, diagnosis, and management. *Curr Infect Dis Rep.* 2012;14(4):435-44.

⁷ Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al; Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(10):1143-238.

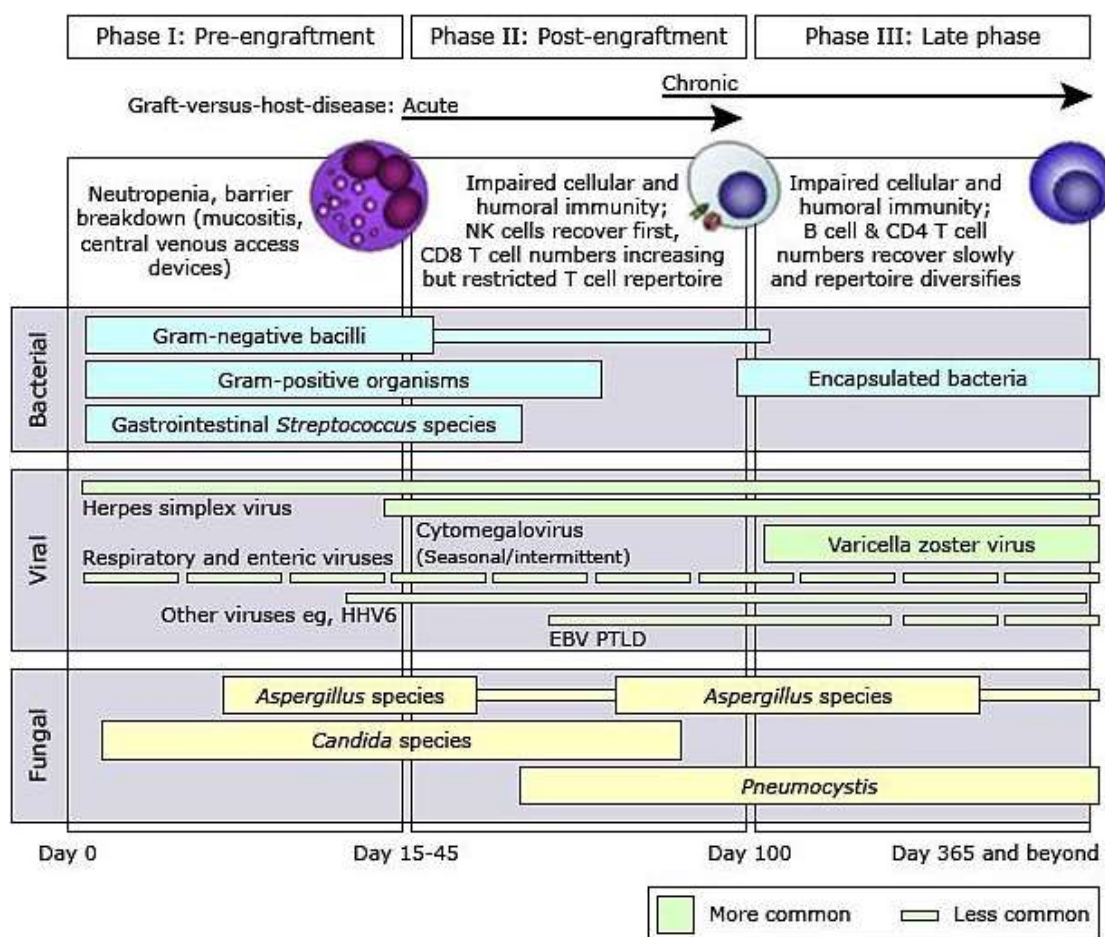


Figura N° 1. Fases de infecciones oportunistas entre receptores alogénicos de TCH

Abreviaturas: VEB, virus de Epstein-Barr; HHV6, virus herpes humano 6; PTLD, enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

IV. Tratamiento

Las estrategias de prevención han reducido de manera significativa la enfermedad por CMV y la disminución de los "efectos indirectos" de la infección. Dos estrategias principales se emplean comúnmente para la prevención de CMV: profilaxis universal y la terapia anticipada. La **profilaxis universal** consiste en la administración de medicación antiviral a todos los pacientes o un subconjunto de pacientes "en riesgo". Los antivirales suelen iniciarse en el período postrasplante inmediato o muy temprano, y continúan durante un período finito de tiempo, a menudo en el intervalo de 3 a 6 meses. Varios antivirales han sido evaluados para la profilaxis universal, entre ellos el aciclovir, valaciclovir, ganciclovir intravenoso, ganciclovir oral, y valganciclovir. Mientras que con la **terapia anticipada**, el monitoreo de laboratorio es realizado a intervalos regulares para detectar la replicación viral temprana; una vez que la replicación viral alcanza un cierto umbral, de manera óptima antes del desarrollo de los síntomas, se inicia el tratamiento antiviral para prevenir la progresión clínica de la enfermedad. La terapia anticipada es más difícil de coordinar, ya que requiere monitoreo de laboratorio semanal y resultados rápidos. En los entornos donde el tiempo de duplicación viral es muy rápido (especialmente con D+/R-), puede haber tiempo insuficiente para comenzar el tratamiento para la infección por CMV, antes del desarrollo de los síntomas o en la enfermedad tisular invasiva. Sin embargo, las ventajas de la terapia anticipada incluyen: tasas más bajas de CMV tardío, selección de medicamentos más específicos,



disminución de los costos de medicamentos y toxicidades asociadas. Sin embargo, una de las principales preocupaciones de la terapia anticipada es que no puede impedir los efectos indirectos de la infección por CMV, incluyendo efectos sobre la supervivencia del injerto y del paciente. En la **Tabla 1** se listan las principales diferencias entre la profilaxis universal y la terapia anticipada.⁸

Tabla 1. Diferencias entre profilaxis universal y la terapia anticipada

| | Prophylaxis | Preemptive therapy |
|--------------------------------|-------------------|---|
| Early CMV DNAemia | Rare | Common |
| Prevention of CMV disease | Good efficacy | Good efficacy (less optimal in high-risk populations) |
| Late CMV (infection/disease) | Common | Rare |
| Resistance | Uncommon | Uncommon |
| Ease of implementation | Relatively easy | More difficult |
| Other herpes viruses | Prevents HSV, VZV | Does not prevent |
| Other opportunistic infections | May prevent | Unknown |
| Cost | Drug costs | Monitoring costs |
| Safety | Drug side effects | Less drug toxicity |
| Prevention of rejection | May prevent | Unknown |
| Graft survival | May improve | May improve |

El análisis de 9 ensayos controlados aleatorios (991 pacientes; ganciclovir=5, valganciclovir=4) con infección por CMV dio como resultado un OR de infección por CMV de 0.34 (IC 95%: 0.25-0.46, p=0.008) para el tratamiento profiláctico versus los grupos con terapia anticipada. El OR de rechazo agudo (7 estudios; 1358 pacientes) fue de 0.52 (IC 95%: 0.41-0.67, p=0.001) con el enfoque profiláctico en comparación con el pre-tratamiento anticipado; la pérdida del injerto (7 estudios; OR fue 0.52 [IC 95%: 0.34-1.12; p=0.32] y la mortalidad (6 estudios, OR 0.84 [IC 95%: 0.62-1.23; p=0.23]) fueron similares entre los dos grupos. Los autores concluyeron que el enfoque profiláctico es superior al enfoque anticipado en la prevención de la infección por CMV en el primer año de trasplante de riñón. El riesgo de desarrollar rechazo agudo también es menor con el enfoque profiláctico en el primer año de trasplante, pero no hay ninguna diferencia significativa en la pérdida del injerto o la mortalidad con cualquiera de los enfoques (**Figura 2 y 3**).⁹

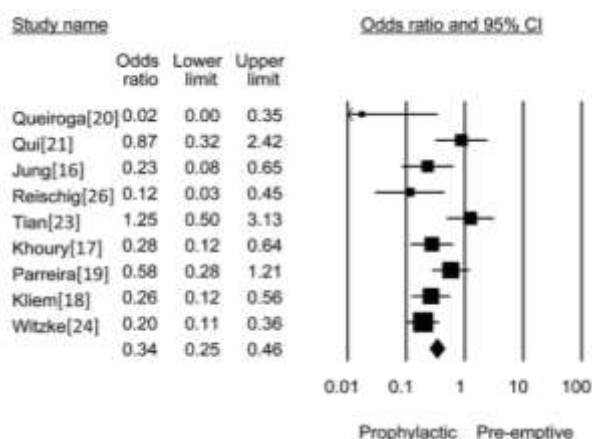


Figura 2. OR de infección por CMV con enfoque profiláctico vs. enfoque anticipado

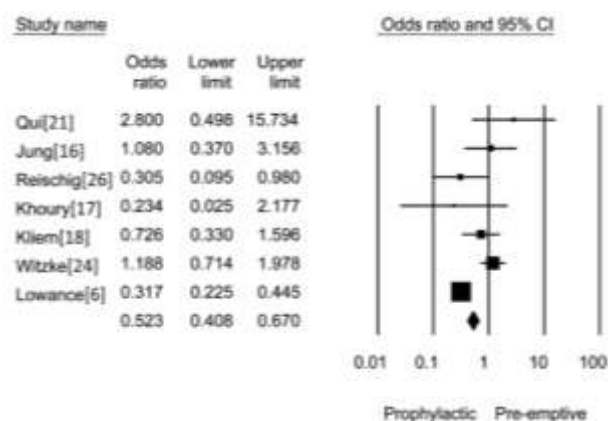


Figura 3. OR de rechazo agudo con enfoque profiláctico vs. enfoque anticipado

⁸ Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-60.

⁹ Rawal BB, Shadrou S, Abubacker F, Ghahramani N. A Systematic Review and Meta-analysis of Prophylactic versus Pre-emptive Strategies for Preventing Cytomegalovirus Infection in Renal Transplant Recipients. *Int J Organ Transplant Med*. 2012;3(1):10-7.

El ganciclovir fue el primer agente antiviral aprobado para el tratamiento de la infección por CMV. Es ampliamente utilizado para el tratamiento de infecciones por CMV en pacientes con inmunidad celular alterada, en particular personas con VIH/SIDA mal controladas y con infección avanzada, y receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS) y de médula ósea, que están en alto riesgo de enfermedad por CMV invasiva. El valganciclovir, un profármaco oral del ganciclovir, también juega un rol importante en el tratamiento y prevención de infecciones por CMV en huéspedes inmunocomprometidos.¹⁰

El valganciclovir fue aprobado inicialmente en el 2001 por la FDA para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes adultos con SIDA y posteriormente para la prevención de enfermedad por CMV en receptores adultos D+/R- de trasplante renal, cardíaco, o reno-pancreático, por un periodo de 3 a 6 meses post-trasplante. Por otro lado, en receptores adultos de trasplante hepático su uso no está autorizado, debido a una mayor incidencia de enfermedad por CMV observado en el análisis de un subgrupo en un estudio fase III. Sin embargo, en la práctica el valganciclovir se utiliza a menudo como profilaxis universal o terapia anticipada en todos los TOS, incluyendo trasplante hepático en adultos. Las guías de práctica clínica actuales mantienen la recomendación de administrar valganciclovir por 3 – 6 meses para minimizar el riesgo de enfermedad por CMV en pacientes adultos con TOS.¹¹

La farmacocinética de ganciclovir después de la administración de valganciclovir oral versus ganciclovir intravenoso fue comparada en receptores de trasplante alogénico de células madre con enfermedad estable de injerto contra huésped del tracto gastrointestinal. Donde 22 pacientes adultos fueron asignados al azar para recibir una dosis única de etiqueta abierta de 900mg de valganciclovir oral o 5mg/kg de ganciclovir intravenoso. Después de un período de lavado de 2 a 7 días, los pacientes se cruzaron para recibir el fármaco del estudio alternativo. Los resultados de este estudio sugieren que valganciclovir oral podría ser una alternativa útil a ganciclovir intravenoso en ciertos receptores de trasplante de células madre estables que requieren profilaxis o tratamiento anticipado para CMV; cabe resaltar que en este estudio no se evaluó la eficacia de los tratamientos (**Figura 4, Tabla 2**).¹²

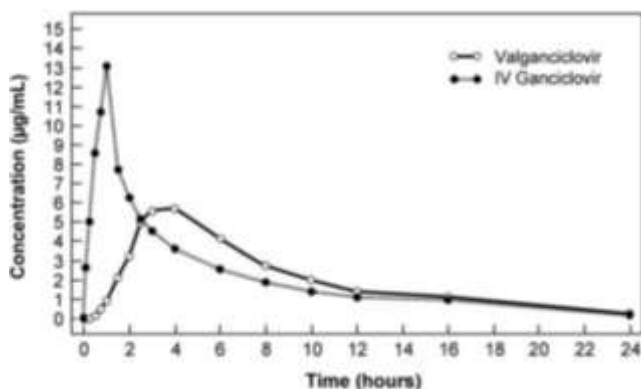


Figura 4. Los parámetros farmacocinético promedio después de la administración de valganciclovir VO o ganciclovir IV

Tabla 2. La concentración media de ganciclovir plasmático en el tiempo, después de la dosificación con 900mg de valganciclovir VO o 5mg/kg de ganciclovir IV

| Parameter | 900 mg of Oral Valganciclovir (n = 22) | 5 mg/kg of Intravenous Ganciclovir (n = 22) |
|------------------------------|--|---|
| AUC _{0-∞} (µg·h/mL) | 52.1 (41) | 53.8 (40) |
| AUC _{0-t} (µg·h/mL) | 49.0 (37) | 51.3 (37) |
| C _{max} (µg/mL) | 6.7 (27) | 13.3 (30) |
| T _{max} (h) | 3.5 (26) | 0.9 (14) |
| λ _z (1/h) | 0.1 (38) | 0.1 (28) |
| t _{1/2} (h) | 5.1 (28) | 5.2 (29) |

Values in parentheses are coefficients of variation (%).

T_{max} indicates time to C_{max}; λ_z, terminal elimination rate constant; t_{1/2}, terminal elimination half-life.

¹⁰ Zachary KC. Ganciclovir and valganciclovir: An overview [Internet]. Version 8.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 10 nov 2014; citado 11 nov 2014]. Disponible: <http://www.uptodate.com/contents/ganciclovir-and-valganciclovir-an-overview>

¹¹ Yu MA, Park JM. Valganciclovir: therapeutic role in pediatric solid organ transplant recipients. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(6):807-15.

¹² Winston DJ, Baden LR, Gabriel DA, Emmanouilides C, Shaw LM, Lange WR, Ratanatharathorn V. Pharmacokinetics of ganciclovir after oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplant patients with graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12(6):635-40.



Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica (GPC)

a. Infectious Diseases Society of America:

*Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America.*¹³

Actualización: 2010

Entre las recomendaciones de esta GPC en cuanto al rol de la profilaxis antiviral, establece lo siguiente:

"Los pacientes Virus Herpes Simple (VHS) seropositivos sometidos a trasplante de células hematopoyéticas (TCH) alogénico o terapia de inducción de leucemia deben recibir profilaxis antiviral con aciclovir (A-I).

El tratamiento antiviral para el VHS o Virus de Herpes Zoster (VHZ) sólo está indicado si hay evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad viral activa (C-III)."

Además, señala que otras infecciones por herpesvirus se producen en el entorno post-TCH, incluyendo infecciones debidas a citomegalovirus y virus del herpes humano 6. Sin embargo, la neutropenia no predispone a la reactivación de cualquiera de estos virus.

b. European Conference on Infections in Leukemia

*Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT.*¹⁴

Actualización: 2008

En cuanto a la prevención de la enfermedad por CMV, esta GPC, señala que las diferentes estrategias de prevención de la enfermedad por CMV incluyen el uso de agentes antivirales, tales como quimioprofilaxis, terapia anticipada o tratamiento de la infección asintomática por CMV, y en la actualidad entre los agentes antivirales disponibles para la prevención de la infección y la enfermedad por CMV son el aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y cidofovir.

Además, incluye las siguientes recomendaciones:

"Tanto el ganciclovir o foscarnet IV pueden ser utilizados como terapia anticipada de primera línea (AI).

La elección depende del riesgo de toxicidad y de los medicamentos antivirales que se han utilizado anteriormente (BIII).

Medicamentos alternativos, como ganciclovir o foscarnet, pueden ser considerados para la segunda línea de la terapia anticipada (AI).

El cidofovir puede ser considerado para la segunda línea de terapia anticipada (3-5mg/kg), pero se requiere una cuidadosa monitorización de la función renal (BII).

El valganciclovir puede ser utilizado en lugar de los agentes IV especialmente en pacientes de bajo riesgo (BII provisional).

La combinación de ganciclovir y foscarnet se puede considerar para la segunda línea de la terapia anticipada (CII)."

¹³ Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011 Feb 15;52(4):e56-93

¹⁴ Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, et al; European Conference on Infections in Leukemia. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. Bone Marrow Transplant. 2008;42(4):227-40.



Con respecto a la duración del tratamiento, ésta debe ser por un mínimo de 2 semanas, dependiendo de si el CMV es detectado al final del curso. Si después de este tiempo el CMV es detectado, se puede administrar una terapia de mantenimiento. Puede ser necesario cursos repetidos o prolongados de terapia anticipada inicial, en particular, en aquellos quienes han sufrido un trasplante no relacionado o incompatible.

c. Transplantation Society International CMV Consensus Group

*Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation.*¹⁵

Actualización: 2013

En este documento de consenso, los medicamentos recomendados para la profilaxis, son los siguientes:

"En trasplante de riñón: valganciclovir, ganciclovir IV, o dosis altas de valaciclovir; en trasplante de páncreas (incluyendo riñón/páncreas o islotes): valganciclovir o ganciclovir IV; en trasplante de hígado: ganciclovir IV o valganciclovir. En un análisis de subgrupos, en receptores de trasplante de hígado, valganciclovir se asoció con una mayor tasa de enfermedad invasiva de tejido. Múltiples estudios han demostrado la no inferioridad frente a ganciclovir oral; sin embargo, algunos muestran resultados menos óptimos. En una encuesta, fue el fármaco más utilizado para la prevención de CMV en los receptores de trasplante de hígado; y en trasplantes de corazón, pulmón, intestino, y compuesto vascularizado (por ejemplo, mano y cara): valganciclovir, ganciclovir intravenoso, +/- CMV Ig."

d. British Committee for Standards in Haematology; British Society of Blood and Marrow Transplantation; UK Virology Network:

*Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation.*¹⁶

Actualización: 2013

La presente GPC, brinda las siguientes recomendaciones respecto a la prevención de enfermedad por CMV:

"La profilaxis primaria con ganciclovir generalmente no se recomienda dado que su toxicidad sopesa más que su eficacia en pacientes TCH (Grado 1B). La profilaxis primaria con aciclovir o valaciclovir se pueden implementar, pero sólo en combinación con un monitoreo adecuado de CMV en sangre (Grado 1B). Valaciclovir o valganciclovir son las opciones de tratamiento válidos para la profilaxis secundaria con un monitoreo adecuado de CMV en sangre (Grado 1C). Las inmunoglobulinas intravenosas no se recomiendan para la profilaxis de la infección por CMV (Grado 1A)."

"El ganciclovir se recomienda como primera línea en la terapia anticipada para CMV en pacientes TCH (Grado 1A).

El valganciclovir oral es una alternativa útil cuando la absorción gastrointestinal es normal o mínimamente afectada (Grado 1B).

¹⁵ Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-60.

¹⁶ Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al; British Committee for Standards in Haematology; British Society of Blood and Marrow Transplantation; UK Virology Network. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013;162(1):25-39



*El foscarnet se recomienda como un agente de primera línea alternativo si la neutropenia está presente o por fracaso al tratamiento con ganciclovir (**Grado 1A**). La terapia anticipada con cidofovir puede ser considerada como tercera línea en pacientes que no responden o no toleran una preparación de ganciclovir o foscarnet (**Grado 2B**)."*

e. Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents.¹⁷

Actualización: 2014

La GPC recomienda lo siguiente en pacientes con VIH con respecto a la profilaxis:

*"La profilaxis primaria con valganciclovir no se recomienda, ya sea en los pacientes que van a recibir tratamiento antirretroviral (TAR), o en pacientes que no van a recibir TAR (**AI**)"*

En cuanto al tratamiento de la enfermedad, se recomienda que la retinitis por CMV idealmente deba ser tratada con la participación activa de un oftalmólogo que esté familiarizado con el diagnóstico y tratamiento de enfermedades de la retina. Recomendando para ello los siguientes medicamentos:

*"Valganciclovir oral (**AI**), ganciclovir IV (**AI**), ganciclovir IV seguido de valganciclovir oral (**AI**), foscarnet IV (**AI**), y cidofovir IV (**BI**) son todos los tratamientos eficaces para la retinitis por CMV."*

f. Spanish Transplantation Infection Study Group (GESITRA)

GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients.¹⁸

Actualización: 2014

Las recomendaciones de GESITRA respecto a la prevención de infección por CMV en trasplante de órganos sólidos, establece lo siguiente:

*"Tanto la profilaxis universal y la terapia anticipada son estrategias útiles para la prevención de la enfermedad por CMV (**AI**).*

*En los pacientes D+/R-, tanto la profilaxis universal y la terapia anticipada se pueden utilizar (**Tabla 3**), aunque la profilaxis universal, se recomienda especialmente en los trasplantes de alto riesgo (trasplantes de pulmón, intestino, páncreas, páncreas-riñón). La mayor parte del panel también recomendaría la profilaxis universal en pacientes D+/R- que reciben otros trasplantes de órganos si el cumplimiento riguroso con el monitoreo virológico aplicable no puede ser garantizado. La duración recomendada de la profilaxis es de 3-6 meses (**AI**)"*

¹⁷ Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Fecha de acceso: 12 Nov 2014

¹⁸ De la Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, Aguado JM, Cantisán S, Carratalá J, et al; GESITRA-SEIMC/REIPI. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(10):735-58.

**Tabla 3.** Resumen de las recomendaciones para la prevención de CMV en el trasplante de órganos sólidos

| Type of transplant | D+/R- patients | Other patients |
|------------------------------|---|---|
| Liver | PPX: valganciclovir (900 mg/d) for 3–6 months (AIII), i.v. ganciclovir (5 mg/kg/d) (AI) followed by pre-emptive treatment up to 3 months after end of PPX (AII), or: PT: valganciclovir (900 mg/12 h) for 14 days, checking negativization of viremia and monitoring every 1–2 weeks, according to risk, during the first 4 months (AII). | In R+ patients, either PPX (valganciclovir, 900 mg/d 3 months (BII), or i.v. ganciclovir, 5 mg/kg/d (AI), followed by valganciclovir, 900 mg/d) or PT with valganciclovir, 900 mg/12 h (AII), or i.v. ganciclovir, 5 mg/kg/12 h (AI), for 14 days and subsequent monitoring. In D-/R- patients, leukocyte-depleted blood products and products from seronegative donors can be used. Treatment in case of primary infection. |
| Kidney | PPX: valganciclovir (900 mg/d) (AI) for 6 months post-transplant (AI). Alternatives: oral valaciclovir (2 g/6 h) (AI), or i.v. ganciclovir (5 mg/kg/d) (if not tolerated orally), for a maximum of 3 months post-transplant (AI). | In R+ patients, PT is recommended with valganciclovir (900 mg/12 h) or i.v. ganciclovir (5 mg/kg/12 h) for 14–21 days and monitoring (BI). Alternative: PPX with valganciclovir (900 mg/d), valaciclovir (2 g/6 h) or i.v. ganciclovir for 3 months (AII). In D-/R- patients, leukocyte-depleted blood products and products from seronegative donors can be used. Treatment in case of primary infection. In treatment with anti-lymphocyte antibodies: i.v. ganciclovir (5 mg/kg/d) for at least 14 days (BI) or valganciclovir for 3 months (BI). |
| Heart | PPX: i.v. ganciclovir (5 mg/kg/day) or valganciclovir (900 mg/day) for 3–6 months (AI). | Patients receiving induction with anti-lymphocyte antibodies (except basiliximab) or exhibiting steroid-resistant rejection must receive ganciclovir (5 mg/kg/day) for at least 14 days (BI) or valganciclovir (900 mg/d) for 3 months (CIII). In R+ patients: PPX or PT. Monitoring of CMV in non-prophylaxis patients. If monitoring results are positive, i.v. ganciclovir (5 mg/kg/12 h) or valganciclovir (900 mg/12 h) for 2–4 weeks (BII). In some situations, CMV-specific gammaglobulin may be considered (BII). Exclude hypogammaglobulinemia in patients with relapsing CMV disease (BIII). |
| Lung | PPX: i.v. ganciclovir (5 mg/kg/24 h) until tolerated orally and then valganciclovir (900 mg/d) for 6–12 months (AII). Anti-CMV gammaglobulin in association with i.v. ganciclovir may benefit high-risk patients (BII). At the end of PPX, monitor patients and start PT with valganciclovir (900 mg/12 h) or i.v. ganciclovir (5 mg/kg/12 h IV) (AII). | PPX: i.v. ganciclovir (5 mg/kg/12 h) until tolerated orally and then valganciclovir (900 mg/d) until month six (AII). Anti-CMV gammaglobulin in association with i.v. ganciclovir may benefit high-risk patients (BII). In the case of treatment with anti-lymphocyte antibodies or steroids at doses above 10 mg/kg/day, treatment with valganciclovir must be restarted at doses of 900 mg/day for a maximum of 3 months (BIII). |
| Pancreas and pancreas-kidney | PPX: valganciclovir (900 mg/12 h) for 3 months (C-II). In the presence of other associated risk factors (co-infections, anti-rejection treatment, co-morbidity) consider increasing prophylaxis to 6 months (CIII). Then PT with valganciclovir (900 mg/12 h) or ganciclovir (5 mg/kg/12 h) (CIII). | In R+ patients who have received anti-lymphocyte antibodies or high doses of steroids as rejection treatment, pre-emptive therapy is recommended (CIII) with valganciclovir (900 mg/12 h) or ganciclovir (5 mg/kg/12 h). In D-/R- patients, leukocyte-depleted blood products and products from seronegative donors can be used. Treatment in case of primary infection. In patients who have received anti-lymphocyte antibodies for more than 3 days in the induction phase, treatment with valganciclovir (900 mg/day) for 3 months is recommended (CIII). In patients with acute rejection and receiving anti-lymphocyte antibodies or steroids at high doses, valganciclovir (900 mg/day) for 1–3 months is recommended (CIII). |
| Intestine | PPX: i.v. ganciclovir (5 mg/kg/12 h) or valganciclovir (900 mg/d) for a minimum of 6 months; treatment may be prolonged until lymphocyte counts = CD4+ > 200 cells/ml (CIII). Anti-gammaglobulin may be considered (150 mg/kg) in weeks 0, 2, 4, 6 and 8, followed by 100 mg/kg in weeks 12 and 16 (CIII). | In R+ patients, PPX with i.v. ganciclovir (5 mg/kg/day) or valganciclovir (900 mg/day) for between 3 and 6 months post-transplant (CIII). In patients receiving anti-lymphocyte antibodies or presenting cortico-resistant rejection, start prophylaxis with i.v. ganciclovir or valganciclovir for between 1 and 3 months (CIII). |

Recommended doses of antiviral agents for normal renal function (creatinine clearance >70 ml/min) and neutrophil counts >1000/μl.

D+/R-: positive donor/negative recipient; R+: positive recipient; PPX: universal prophylaxis; PT: pre-emptive treatment; i.v.: intravenous.

Recomendaciones de acuerdo a sumarios

BestPractice: ¹⁹ Infección por CMV: el tratamiento se detalla en la Tabla 4

Tabla 4. Tratamiento para infección por CMV según BestPractice

| Línea de tratamiento | Presuntivo | | Agudo | | | |
|--------------------------------|---|---|--|--|--|---|
| | Pacientes en riesgo de enfermedad por CMV | Inmuno-competentes: enfermedad autolimitada | Infección en receptores de trasplante: resistencia desconocida | | Infección en pacientes con SIDA: resistencia desconocida | Infección: resistencia conocida |
| | | | Con neumonía, enfermedad GI grave, o admisión en UCI | Sin neumonía, enfermedad GI grave, o admisión en UCI | Con retinitis con riesgo de ceguera: | |
| Primera Línea 1° opción | Profilaxis antiviral, terapia anticipada, o TARGA | Reconfirmación | GVR: 5 mg/kg IV c/12 h por al menos 2-4 sem* Adyuvante: <i>Ig (humana); o Ig CMV (humana)</i> Adyuvante: <i>VGR: 900 mg VO BID por al menos 2-4 sem* [seguido de GVR IV]</i> | GVR: 5 mg/kg IV c/12 h por al menos 2-4 sem*; o VGR: 900 mg VO BID por al menos 2-4 sem* | GVR: 5 mg/kg IV c/12 h por 2-3 sem como terapia de inducción, seguido de 5 mg/kg IV QD como mantenimiento**; o VGR: 900 mg VO BID por 3 sem como terapia de inducción, seguido de 900 mg VO QD como mantenimiento, ** [ambas opciones más TARGA] | GVR intravitreal Foscarnet; o Cidofovir |
| 2° opción | | | | | Fomivirsen intravitreal | GVR [dosis altas] |
| Segunda Línea 1° opción | | | Foscarnet: 90 mg/kg IV c/12 h; o 60 mg/kg IV c/8 h por al menos 2-4 sem* [seguido de GVR IV] Adyuvante: <i>Ig (humana); o Ig CMV (humana)</i> | Foscarnet: 90 mg/kg IV c/12 h; o 60 mg/kg IV c/8 h por al menos 2-4 sem* [seguido de GVR IV] | Foscarnet: 90 mg/kg IV c/12 h; o 60 mg/kg IV c/8 h por 2-3 sem como terapia de inducción, seguido de 90-120 mg/kg c/24 h como terapia de mantenimiento. [ambas opciones más TARGA] | |
| Tercera Línea 1° opción | | | Cidofovir: 5 mg/kg IV QW por 2 sem y c/2 sem* Adyuvante: <i>Ig (humana); o Ig CMV (humana)</i> | Cidofovir: 5 mg/kg IV QW por 2 sem y c/2 sem* | Cidofovir: 5 mg/kg IV QW por 2 sem como terapia de inducción, seguido de 5 mg/kg c/2 sem como terapia de mantenimiento. [ambas opciones más TARGA] | |

Abreviaturas: GVR: Ganciclovir; VGR: Valganciclovir; GI: Gastrointestinal; IV: Intravenoso; VO: Vía oral; QD: una vez al día; QW: una vez a la semana; BID: dos veces al día

* Continuar hasta la resolución clínica y no se detecte CMV en sangre o tejidos.

** Continuar hasta reconstitución inmune (CD4>100 por 3 - 6 meses)

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Rawal, et al.,²⁰ efectuaron un meta-análisis y una revisión sistemática para comparar la efectividad de la profilaxis de rutina versus la terapia anticipada para prevenir la enfermedad por CMV después de un trasplante renal. Para ello evaluaron los estudios referenciados en artículos de revisión y resúmenes de congresos de las principales sociedades de trasplante y nefrología (2009-2011). El resultado primario fue la estimación combinada de los OR de desarrollo de infección por CMV. Los resultados

¹⁹ BestPractice. Cytomegalovirus infection: Treatment [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; 2014 [Actualizado 07 nov 2014; citado 18 nov 2014]. Disponible: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/560/treatment.html>

²⁰ Rawal BB, Shadrou S, Abubacker F, Ghahramani N. A Systematic Review and Meta-analysis of Prophylactic versus Pre-emptive Strategies for Preventing Cytomegalovirus Infection in Renal Transplant Recipients. Int J Organ Transplant Med. 2012;3(1):10-7.

secundarios incluyeron rechazo agudo, o de pérdida del injerto y OR de muerte dentro del primer año de trasplante renal.

En un ensayo internacional, aleatorizado; receptores con enfermedad por citomegalovirus recibieron 900mg de valganciclovir oral o 5mg/kg ganciclovir IV dos veces al día durante 21 días, seguido por 900mg de valganciclovir al día durante 28 días. Se evaluaron un total de 321 pacientes (valganciclovir [n=164]; ganciclovir IV [n=157]). La tasa de éxito en la erradicación de la viremia al Día 21 fue 45.1% para valganciclovir y 48.4% para ganciclovir (IC 95% -14.0% a +8.0%) y en el Día 49; 67.1% y 70.1%, respectivamente (p=NS). El éxito del tratamiento, según protocolo, fue de 77.4% versus 80.3% al Día 21 y 85.4% versus 84.1% al Día 49 (p=NS). La carga viral basal no fueron diferentes entre los grupos y la disminución exponencial con una mediana de tiempo y vida media similares a la erradicación (21 vs 19 días, p=0.076); (Tabla 5, Figura 5). Los efectos secundarios y discontinuación del tratamiento asignado (18 de 321 pacientes) fueron comparables. Los resultados muestran que valganciclovir oral no es inferior a ganciclovir IV para el tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante de órganos.²¹

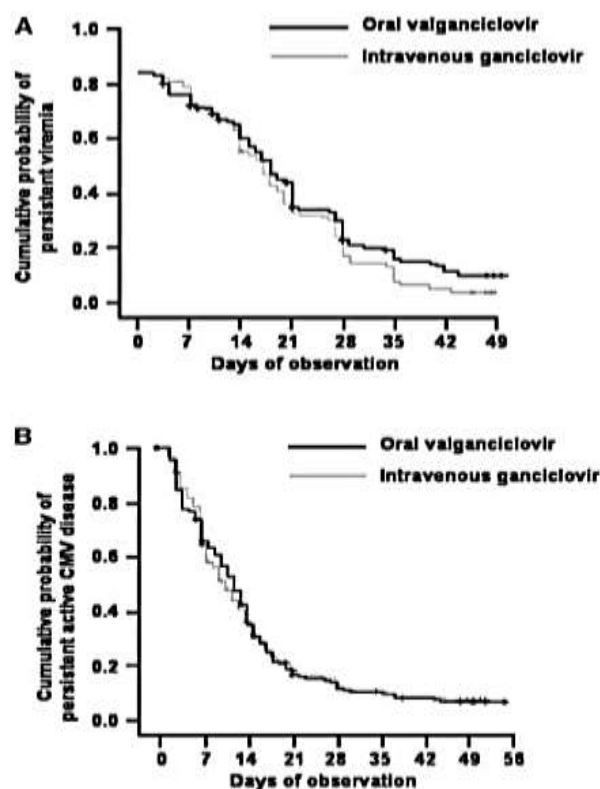


Figura 5. Kaplan–Meier curves showing cumulative probability of persistence of clinical symptoms and viral eradication in patients treated with either oral valganciclovir or i.v. ganciclovir (intention-to-treat population). There were no differences between treatment groups. Black lines denote the valganciclovir treatment arm and gray lines represent the i.v. ganciclovir treatment arm. (A) Cumulative probability of persistent viremia (cutoff level of 600 copies/mL plasma), (B) Cumulative probability of persistent active CMV disease (as assessed by the investigator).

Tabla 5. Análisis de eficacia

| Response | Valganciclovir | Ganciclovir | Difference (95% CI) |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------|
| (A) Intention-to-treat population | n = 164 | n = 157 | |
| viremia eradication at Day 21 | 74 (45.1%) | 76 (48.4%) | -14% to +8% |
| viremia eradication at Day 49 | 110 (67.1%) | 110 (70.1%) | -13% to +7% |
| Clinical resolution of CMV disease at Day 21 | 127 (77.4%) | 126 (80.3%) | -12% to +6% |
| Clinical resolution of CMV disease at Day 49 | 140 (85.4%) | 132 (84.1%) | -7% to +9% |
| (B) Per-protocol population | Valganciclovir (n = 133) | Ganciclovir (n = 126) | |
| Median baseline viral load ¹ (copies/mL) | 19 750 (3470–84 500) | 16 675 (3520–83 500) | |
| Time to viral eradication (≤600 copies) (days) | 21 (95% CI: 19.3–22.7) | 19 (95% CI: 16.8–21.2) | |
| Time to viral eradication (≤200 copies) (days) | 21 (95% CI: 17.1–24.9) | 21 (95% CI: 17.2–24.8) | |
| Calculated decay slope (log copies/day) ² | -0.060 (-0.084 to -0.042) | -0.067 (-0.088 to -0.048) | |
| Calculated viral load half-life (days) ² | 11.5 (8.3–16.5) | 10.4 (7.9–14.5) | |

¹Inter-quartile range is shown in parentheses.

²Range is shown in parentheses.

²¹ Asberg A, Humar A, Røllag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, et al; 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;7(9):2106-13.



Actualmente, los fármacos con eficacia probada para la prevención de la enfermedad por CMV son valaciclovir (sólo en receptores de trasplante renal), ganciclovir oral e IV, y valganciclovir oral (**Tabla 6**). El foscarnet y cidofovir generalmente no se consideran fármacos de primera línea para la prevención de la enfermedad por CMV debido a su perfil de toxicidad, principalmente nefrotoxicidad en pacientes que ya están recibiendo otros medicamentos que potencialmente podrían afectar la función renal.²²

Tabla 6. Prevención de enfermedad por CMV en receptores de trasplante de órganos sólidos

| Type of transplant | Modifying circumstance | Primary (preferred) strategy and agent(s) | Alternative strategy and agent(s) | Comments |
|-----------------------------------|------------------------|--|---|---|
| Kidney, liver, pancreas and heart | D+/R- | Antiviral prophylaxis is preferred: valganciclovir 900mg PO od x 3-6 months | Antiviral prophylaxis: ganciclovir 1 g PO tid Valaciclovir 2 g PO qid (for kidney recipients only) Pre-emptive therapy: valganciclovir 900 mg PO bid or ganciclovir 5 mg/kg IV every 12 hours for positive CMV PCR or antigenaemia test (duration of treatment is guided by CMV surveillance) | Valganciclovir is not US FDA-approved for liver transplant recipients but it is still the most commonly used drug for prophylaxis Late-onset CMV disease is the major complication of prophylaxis; occurring in 10-30% of D+/R- patients Six months of valganciclovir prophylaxis has been studied only in kidney recipients Recurrent CMV viraemia may occur with pre-emptive therapy, requiring repeated treatment Some centres add CMV hyperimmune globulin for heart recipients |
| | R+ | Antiviral prophylaxis: valganciclovir 900 mg PO od x 3 months | Ganciclovir 1 g PO tid Valaciclovir 2 g PO qid (for kidney recipients only) | Low risk of late-onset CMV disease when compared with D+/R- patients Leukopenia and neutropenia are common adverse effects of ganciclovir Neurological toxicity occurs with high-dose valaciclovir |
| | | Pre-emptive therapy: valganciclovir 900 mg PO bid for positive CMV PCR or antigenaemia (duration is guided by repeat CMV surveillance) | Ganciclovir 5 mg/kg IV every 12 hours for positive CMV PCR or antigenaemia test (duration guided by repeat CMV surveillance) | Oral ganciclovir and valaciclovir should not be used for pre-emptive therapy Foscarnet and cidofovir are not generally recommended for pre-emptive therapy because of high risk of toxicities |
| Lung (and heart-lung) | D+/R- | Antiviral prophylaxis is preferred: valganciclovir 900mg PO od for at least 6 months | Antiviral prophylaxis: ganciclovir 5 mg/kg IV every 12 hours | Oral ganciclovir is not recommended because of poor absorption and the risk of drug resistance development Some centres start with IV ganciclovir and then transition to valganciclovir Some centres add unselected or CMV hyperimmune globulin |
| | R+ | Antiviral prophylaxis is preferred: valganciclovir 900mg PO od x 3-6 months | Antiviral prophylaxis is preferred: ganciclovir 5 mg/kg IV every 12 hours or ganciclovir 1 g PO tid Pre-emptive therapy: valganciclovir 900 mg PO bid or ganciclovir 5 mg/kg IV every 12 hours for positive CMV PCR or antigenaemia test (duration guided by repeated CMV surveillance) | CMV R+ lung transplant recipients are considered as high risk, and antiviral prophylaxis is preferred Oral ganciclovir is generally not preferred because of poor absorption and the risk of drug resistance development |
| Intestinal | D+/R- | Antiviral prophylaxis is preferred: ganciclovir 5 mg/kg IV every 12 hours for 3-6 months | | Pharmacokinetics of oral valganciclovir are not defined in intestinal transplant recipients Some centres add unselected or CMV hyperimmune globulin |
| | R+ | Antiviral prophylaxis is preferred: ganciclovir 5 mg/kg IV every 12 hours for 3-6 months | | CMV R+ intestinal transplant recipients are considered as high risk and antiviral prophylaxis is preferred |

a Drug doses should be adjusted based on creatinine clearance.

bid = twice daily; D+/R- = donor positive/recipient negative; IV = intravenous; od = once daily; PCR = polymerase chain reaction; PO = by mouth; qid = four times daily; R+ = recipient positive; tid = three times daily.

²² Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs*. 2010;70(8):965-81.



VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

En el inserto del valganciclovir publicado por la FDA, se advierte sobre toxicidad hematológica, carcinogénesis, teratogénesis, y afectación de la fertilidad asociada al fármaco. En cuanto a los problemas hematológicos, se ha reportado leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, aplasia medular, anemia aplásica en pacientes tratados tanto con valganciclovir o ganciclovir. Por otro lado, en estudios con animales, el ganciclovir ha mostrado efectos carcinogénico, teratogénico, y causar aspermatogénesis, por ende valganciclovir puede potencialmente producir también estos efectos.²³

En un ensayo clínico aleatorizado, durante los primeros 21 días, el tratamiento se interrumpió en 11 (6.7%) pacientes del grupo valganciclovir en comparación con 7 (4.5%) del grupo ganciclovir, (p=NS). Los eventos adversos más frecuentes se listan en la **Tabla 7**. No hubo diferencias importantes en las frecuencias de eventos adversos entre los grupos de tratamiento.²⁴

Tabla 7. Distribución del promedio de eventos adversos reportados por grupo de tratamiento (número de pacientes con al menos 1 episodio)

| Adverse event | Valganciclovir | Ganciclovir | p-Value (Cochran-Mantel-Haenszel) |
|----------------------------|----------------|-------------|--------------------------------------|
| Leucopenia | 19 (11.6%) | 19 (12.1%) | 0.886 |
| Diarrhea | 12 (7.3%) | 20 (12.7%) | 0.109 |
| Urinary tract infection | 15 (9.1%) | 17 (10.8%) | 0.616 |
| Anemia | 20 (12.2%) | 11 (7.0%) | 0.120 |
| Respiratory disorders | 14 (8.5%) | 9 (5.7%) | 0.333 |
| Cough | 8 (4.9%) | 7 (4.5%) | 0.859 |
| Abdominal pain | 5 (3.0%) | 9 (5.7%) | 0.247 |
| Nausea/vomiting | 7 (4.3%) | 7 (4.5%) | 0.933 |
| Diabetes | 4 (2.4%) | 4 (2.5%) | 0.950 |
| Sore throat | 6 (3.7%) | – | 0.015 ¹ |
| Dyspepsia | 4 (2.4%) | 3 (1.9%) | 0.747 |
| Flu-like symptoms | 2 (1.2%) | 2 (1.3%) | 0.965 |
| Tremors | 2 (1.2%) | 2 (1.3%) | 0.965 |
| Neutropenia | 2 (1.2%) | – | 0.499 ¹ |
| Any other event | 92 (56.1%) | 78 (49.7%) | 0.260 |
| Total patients with events | 115 (70.1%) | 100 (63.7%) | 0.221 |

¹Fisher's exact test.

Debido a que valganciclovir es el profármaco de ganciclovir, su perfil de tolerabilidad es similar a ganciclovir oral. Los eventos adversos asociados con valganciclovir son neutropenia, anemia y diarrea. La incidencia global de acontecimientos adversos asociados con valganciclovir fue similar a la asociada con ganciclovir vía intravenosa como tratamiento para la retinitis por CMV, y de forma oral como profilaxis para CMV después del trasplante.²⁵

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID a través de la Base de datos Vigi-Base del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS (Uppsala Monitoring Centre), registró hasta la fecha (13 Nov 2014); 22 clases de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) para Valganciclovir; de un total de 1686 reportes (**Figura 6**).²⁶ Así mismo, a nivel nacional según la base de datos

²³ U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA [Internet]. United States: U.S. Food and Drug Administration; c2014 [citado 12 nov 2014]. Disponible: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021304s010,022257s004lbl.pdf

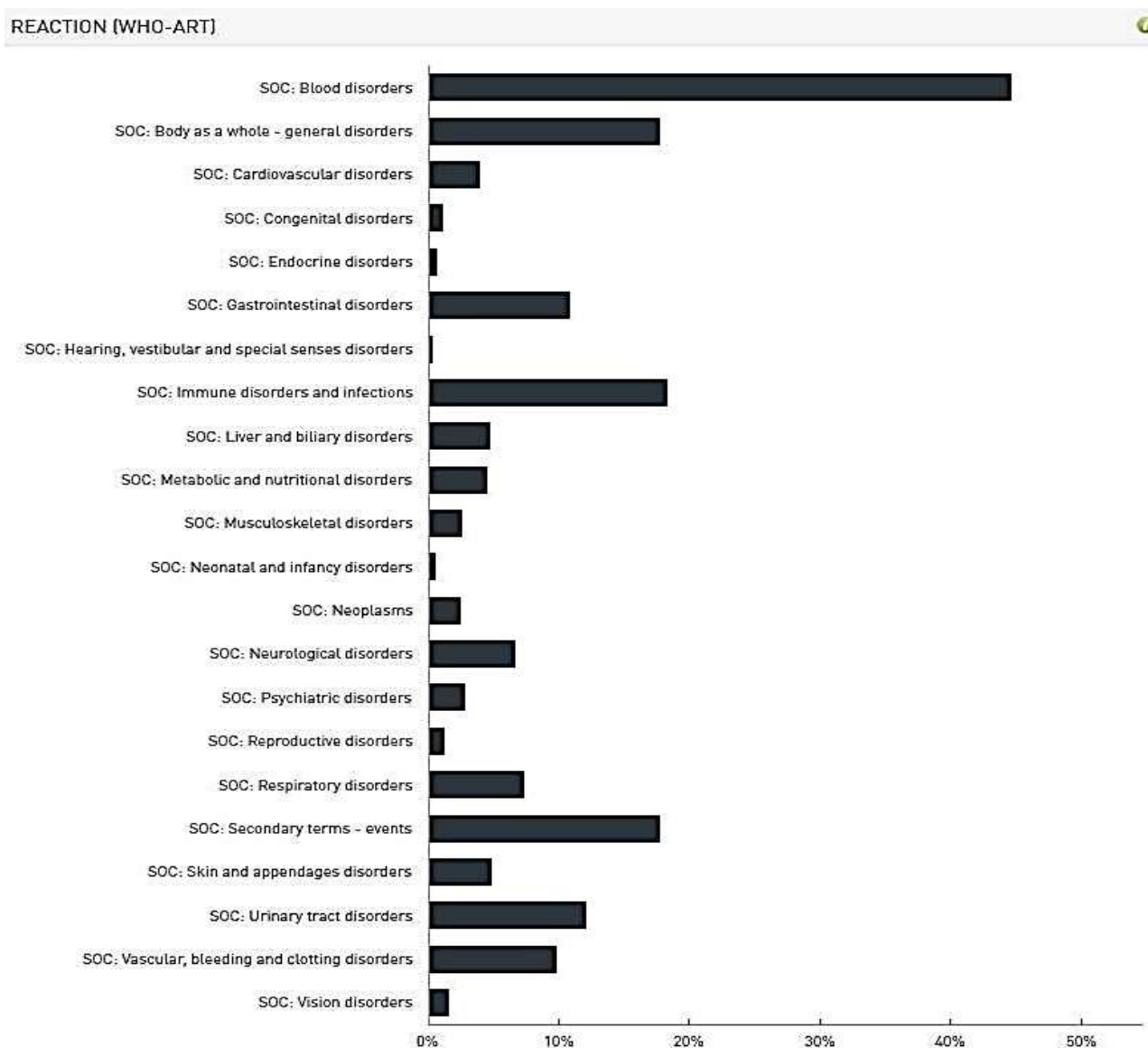
²⁴ Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, et al; VICTOR Study Group. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(9):2106-13.

²⁵ Cvetković RS, Wellington K. Valganciclovir: a review of its use in the management of CMV infection and disease in immunocompromised patients. *Drugs*. 2005;65(6):859-78.

²⁶ Base de datos VigiBase - Uppsala Monitoring Centre de la OMS - Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú (Colistina). Accesado: 26 Ago 2014. Disponible en: <http://www.who-umc.org/>

del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, para el medicamento Valganciclovir no se ha registrado ningún evento adverso.²⁷

Figura 6. Reacciones adversas según Base de datos internacional VigiFlow



VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

En la **Tabla 8** se muestra el análisis económico en base al costo de tratamiento de valganciclovir frente ganciclovir IV (la formulación en tabletas no está registrado en el Perú) indicado como profilaxis antiviral en pacientes con trasplante de corazón.

²⁷ Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS - Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú (Valganciclovir). Accesado: 26 Ago 2014. Disponible en: <http://www.who-umc.org/>



Tabla 8: Análisis económico de valganciclovir frente a ganciclovir IV en profilaxis antiviral en pacientes con trasplante cardiaco

| Medicamentos | Ganciclovir 500 mg | Valganciclovir 450 mg (Caja x 60 comprimidos) |
|------------------------------|-------------------------------|--|
| Precio (S/.) ²⁸ | 113.30 | 91.70 |
| Dosis* | 5mg/kg QD | 900mg QD |
| Dosis/día | 350mg [70kg] | 900mg |
| N° unidades/día | 1 inyectable | 2 tabletas |
| Duración del tratamiento* | 3 - 6 meses (~ 90 a 180 días) | |
| Costo de tratamiento (S/.)** | ~ 10197 a 20394 | ~ 16506 a 33012 |
| Costo incremental (S/.) | | ~ +6309 a +12618 |

* Dosis y duración de tratamiento en base a recomendaciones de The Spanish Transplantation Infection Study Group (GESITRA)

** Costo de tratamiento=Precio x [Dosis/día] x Duración de tratamiento

Adicionalmente, cabe mencionar, que el consumo de Valganciclovir reportado por las DISAS y DIRESAS en los últimos 3 años (desde el 2012 hasta setiembre del 2014) a nivel nacional fue de 12351, tal como se describe en la **Tabla 9**.²⁹

Tabla 8: Consumos de Valganciclovir reportado por las DISAS y DIRESAS

| Año | Consumo | | |
|---------------|----------------------|-------|-------------|
| | Lima Ciudad (Lima V) | Junín | Total |
| 2012 | 2602 | | 2602 |
| 2013 | 3010 | | 3010 |
| 2014 | 2278 | 182 | 2278 |
| Total* | | | 8072 |

* Desde enero hasta setiembre del 2014.

VIII. Resumen del estatus regulatorio

Valganciclovir se encuentra aprobado por la FDA bajo la presentación de tabletas de 450mg y solución oral 50mg/mL; en el tratamiento de retinitis por CMV (inducción y mantenimiento), prevención de la enfermedad por CMV en pacientes con trasplante reno-pancreático o cardiaco, y en la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes con trasplante renal, en adultos; mientras que en pacientes pediátricos de 4 meses a 16 años, sólo está autorizado en la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes con trasplante renal o cardiaco.³⁰ Mientras que en la base de medicamentos de la EMA,³¹ no se encuentra registrado.

Por otro lado, en la AEMPS,³² el valganciclovir tanto en tabletas como solución oral, está indicado para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes adultos con síndrome de inmunodeficiencia

²⁸ MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DIRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Nov 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

²⁹ Productos reportados a nivel nacional del Informe de Consumo Integrado (ICI) SISMED (2012 – Set 2014). [Fecha de consulta: Nov 2014].

³⁰ U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA [Internet]. United States: U.S. Food and Drug Administration; c2014 [citado 12 nov 2014]. Disponible: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>

³¹ Human medicine: Find medicine [Internet]. European Union: European Medicines Agency; c2014 [citado 12 nov 2014]. Disponible: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid=

³² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Versión 0.4. España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; c2014 [citado 12 nov 2014]. Disponible: <http://aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>



adquirida (SIDA), además, está indicado para la prevención de la enfermedad por CMV en adultos y niños (desde el nacimiento hasta los 18 años) seronegativos al CMV que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante seropositivo al CMV; en la Health Canada,³³ el valganciclovir en tabletas y solución oral se encuentra aprobado para el tratamiento de retinitis por CMV en pacientes con SIDA, y para la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes con trasplante de órganos sólidos quienes están en riesgo; y en la MHRA,³⁴ el valganciclovir se encuentra aprobado en tabletas y solución, se encuentra autorizado para el tratamiento de inducción y mantenimiento de retinitis por CMV en pacientes con SIDA, y prevención de enfermedad por CMV en pacientes CMV negativos quienes han recibido un trasplante de órganos sólidos de un donante CMV positivo.

Cabe señalar, que el valganciclovir en tabletas y solución oral, no se encuentra incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS tanto para adultos como para niños.^{35,36} En el país, actualmente sólo se cuenta con un registro sanitario para la presentación en tabletas de 450mg.³⁷

IX. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Valganciclovir 450mg tableta, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), exclusivamente como profilaxis para enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes de alto riesgo sometidos a trasplante de órganos sólidos de acuerdo a las Guías de Práctica Clínica de cada institución.

³³ Drug Product Database Online Query [Internet]. Canada: Health Canada; c2014 [citado 12 nov 2014]. Disponible: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/start-debuter.do?lang=eng>

³⁴ Valganciclovir 450 mg Film-coated tablets [Internet]. UK: Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency; 2014 [Actualizado jul 2014; citado 12 nov 2014]. Disponible: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con433870.pdf>

³⁵ WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 18 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado Oct 2013; citado 12 nov 2014]. Disponible: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1

³⁶ WHO Model Lists of Essential Medicines for Children [Internet]. 4 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado Oct 2013; citado 12 nov 2014]. Disponible: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93143/1/EMLc_4_eng.pdf?ua=1

³⁷ Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; c2014 [citado 12 nov 2014]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>