

## SECCIONES DE ESTE DOCUMENTO

### I. RESUMEN

### II. INFORME DE TECNOLOGÍA SANITARIA -VALORACIÓN LOCAL-

## LETERMÓVIR PARA PROFILAXIS PRIMARIA DEL CITOMEGALOVIRUS EN ADULTOS RECEPTORES SEROPOSITIVOS DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS -ADAPTACIÓN LOCAL DE UN INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA-

### I. RESUMEN

Introducción: Los pacientes receptores de TCPH seropositivos para CMV pueden desarrollar infección y/o enfermedad por reactivación del CMV. Las estrategias para prevenir y tratar la infección por CMV son terapia preventiva y profilaxis. Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de letermovir en profilaxis primaria de CMV en adultos receptores seropositivos candidatos a ALO-TCPH. Evaluar localmente el impacto en el gasto público; en la equidad y salud pública. Letermovir es un antiviral que inhibe el complejo de terminasa de ADN del CMV, indicado en profilaxis por CMV en adultos seropositivos al CMV candidatos a un ALO TCPH. Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica hasta julio 2025 en los sitios públicos de Pubmed, LILACS, BRISA/REDETS- , CRD, Cochrane, Registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas (PRÓSPERO); en buscadores genéricos de internet y sociedades científicas. Se identificó un informe de ETS de CONETEC publicado en enero 2025 como candidato a adaptación para el contexto local. Se utilizó la “Herramienta de Adaptación de Informes de ETS” publicada. Se identificaron dos informes y se realizaron consultas locales. Se procedió a valorar el impacto presupuestario, equidad y salud pública. Resultados: Letermovir presenta un incremento de 1,6% más en la mortalidad (certeza evidencia muy baja); reducción de hasta un 25% puntos absolutos en la infección por CMV (certeza evidencia baja); 0,8% menos puntos absolutos en enfermedad por CMV (certeza evidencia muy baja); 4,3 puntos menos para el desenlace efectos adversos graves, (moderada certeza). En contexto local de la provincia de Mendoza se halló un alto impacto presupuestario, un impacto probablemente negativo en la equidad y un impacto negativo en la salud pública, si se incorpora letermovir. Conclusión: No existen criterios a favor de la incorporación de letermovir para la profilaxis primaria del CMV en adultos receptores seropositivos de ALO-TCPH en el sistema público de la provincia de Mendoza. Fecha de publicación: 11-08-25.

## II. INFORME DE TECNOLOGÍA SANITARIA -VALORACIÓN LOCAL-

El presente documento se elabora considerando el informe emitido por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) denominado “Letermovir para profilaxis primaria del citomegalovirus en adultos receptores de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas”. El informe puede leerse en forma completa en la página oficial de CONETEC.<sup>1</sup>

### Contenido

<b>1- Introducción</b>	<b>3</b>
<b>2- Objetivos y preguntas de investigación</b>	<b>5</b>
<b>3- Metodología</b>	<b>6</b>
<b>4- Tecnología</b>	<b>8</b>
<b>5- Resultados</b>	<b>9</b>
5.1- Efectos en la salud: eficacia y seguridad	9
5.2- Guías de práctica clínica y políticas de cobertura	10
5.3- Impacto sobre el gasto estatal	11
5.3.1- Estimación de la población objetivo	11
5.3.2- Estimación del costo de tratamiento anual	12
5.3.3- Impacto presupuestario	13
5.3.4- Otras Evaluaciones Económicas	14
5.4- Impacto en la equidad	15
5.5- Impacto en la salud pública	16
5.6- Aspectos de implementación	16
<b>6- Conclusión</b>	<b>17</b>
<b>7- Valoración realizada</b>	<b>17</b>
<b>8- ANEXO I</b>	<b>19</b>
<b>9- Bibliografía</b>	<b>21</b>

## 1- Introducción

Los pacientes receptores de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) pueden sufrir varias infecciones virales por varios agentes: virus del herpes simple, el virus de la varicela-zóster, citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr, influenza, parainfluenza, virus respiratorio sincicial, adenovirus, coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 [SARS-CoV-2]), entre otros. El CMV es una de las principales causas de complicaciones graves en estos pacientes.<sup>2,3</sup>

Aquellos pacientes receptores de TCPH que son seropositivos para CMV y, en menor proporción, aquellos seronegativos que reciben progenitores hematopoyéticos de un donante seropositivo para CMV, pueden desarrollar infección (medida como detección de ADN o proteínas virales en plasma), infección clínicamente significativa (infección o enfermedad que requiere tratamiento antiviral) y enfermedad de órgano (signos y síntomas de compromiso de órganos con documentación de CMV). Los factores de riesgo identificados para desarrollar infección y enfermedad son: receptor seropositivo para CMV, receptor seropositivo con donante seronegativo para CMV, enfermedad injerto contra huésped aguda, depleción de linfocitos T ex vivo, uso de globulina anti-timocito o alemtuzumab, uso de prednisona (o equivalente) en dosis mayor o igual a 1 mg/kg/día, donante no relacionado o antígenos leucocitarios humanos dispar, donante haploidéntico, trasplantes de sangre de cordón umbilical, linfopenia, edad mayor de 50 años y uso de ciclofosfamida post TCPH.<sup>4</sup>

El CMV (herpesvirus humano 5) es un miembro prototipo de la familia Betaherpesvirinae. Como todos los herpesvirus, permanece latente y persiste durante toda la vida del individuo.<sup>5</sup>

Históricamente, la enfermedad por CMV se desarrollaba en el 10-40% de los pacientes sometidos a TCPH, en forma de neumonitis en la mayoría de los casos, y se asociaba con una alta mortalidad (alrededor del 70%). Actualmente, la incidencia de la enfermedad por CMV reportada por varios ensayos clínicos es del 2-3% y del 5-10% en estudios del mundo real. Los trasplantes haploidénticos y de sangre de cordón umbilical han reportado similares frecuencias de reactivación de CMV.<sup>6</sup>

La enfermedad por reactivación del CMV surge principalmente del trasplante alogénico de células hematopoyéticas (ALO-TCPH), un tipo de trasplante donde las células provienen de un donante familiar o no emparentado con el paciente; como consecuencia de distintos tipos de cánceres hematológicos, tales como leucemias mieloides o linfoblásticas, mieloma múltiple o linfomas.<sup>1</sup>

La infección activa por CMV puede ocurrir después del ALO-TCPH y se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad. En este entorno, entre el 60% y el 70% de los pacientes receptores de ALO-TCPH son seropositivos para CMV. Un estudio de estimación del mundo

real informa una seropositividad del 75%.<sup>7</sup> Los donantes seropositivos para CMV podrían afectar al 20% al 30% de los pacientes receptores que son seronegativos para CMV trasplantados y desarrollar CMV después del ALO-TCPH en ausencia de profilaxis.<sup>8</sup>

Entre las estrategias para prevenir y tratar la infección por CMV en personas ALO-TCPH se encuentran la terapia anticipada o preventiva y profilaxis. Las guías de práctica internacionales recomiendan incluirla de forma complementaria y no excluyente. La terapia anticipada incluye una estrecha vigilancia para la infección activa por CMV en plasma o sangre, y tratamiento farmacológico antiviral que se inicia ante la detección de replicación viral asintomática (infección) para evitar que se torne sintomática (enfermedad). En el contexto local se recomienda administrar ganciclovir, valganciclovir, o foscarnet hasta la disminución sustancial de la carga viral. Por otro lado, la profilaxis consiste en la administración de antivirales contra el CMV a aquellas personas en riesgo de infección, pero en ausencia de infección activa. La profilaxis primaria se implementa antes del inicio de la infección, mientras que la profilaxis secundaria sigue a la finalización de la terapia anticipada.<sup>4</sup>

El estándar de cuidado en el centro de trasplante local para profilaxis primaria de la infección y enfermedad por CMV en la provincia de Mendoza es actualmente el valganciclovir. Se trata de un antiviral que actúa como profármaco de ganciclovir que en el hígado se transforma en ganciclovir e inhibe la síntesis de ADN viral. Se utiliza como parte de la estrategia de terapia preventiva (TEP) de la enfermedad por CMV cuando se detectan marcadores de replicación viral (ADN de CMV en sangre) antes del desarrollo de síntomas. No se recomienda su uso en profilaxis de infección debido a sus efectos adversos frecuentes como neutropenia y leucopenia, lo que puede ser particularmente problemático en pacientes trasplantados con inmunosupresión severa. Valganciclovir está indicado en prevención de la enfermedad por CMV en adultos seronegativos que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante CMV seropositivo.<sup>9</sup> Algunos pacientes de Mendoza tratados en centros externos, han recibido indicación de letermovir, por lo que se hace necesario la evaluación de su indicación en contexto local.

Se abordará un análisis de impacto presupuestario de elaboración propia adaptado del modelo preexistente del informe de ETS de CONETEC, teniendo en cuenta los datos del contexto local, junto a un análisis local de los impactos en equidad y salud pública.

## 2- Objetivos y preguntas de investigación

### Objetivos:

- Evaluar la eficacia y seguridad de letermovir en la condición de CMV en adultos receptores seropositivos candidatos a ALO-TCPH.
- Evaluar localmente el impacto en el gasto público de la provincia de Mendoza; el impacto en la equidad y la salud pública de la incorporación de letermovir en la condición de CMV en adultos receptores seropositivos candidatos a ALO-TCPH.

### Preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de letermovir para profilaxis CMV en adultos receptores seropositivos candidatos a ALO-TCPH?
2. ¿Cuál es el impacto en los recursos públicos, en la equidad y la salud pública?

En la Tabla 1 se muestran las preguntas de investigación en formato PICO.

**Tabla 1: Pregunta de investigación en formato PICO y criterios de elección de los estudios.**

<b>POBLACIÓN</b>	Adultos con receptores seropositivos al CMV candidatos a ALO-TCPH, con indicación de profilaxis primaria de la infección y enfermedad por CMV.
<b>INTERVENCIÓN</b>	Letermovir 240 mg administrados una vez al día por vía oral.
<b>COMPARADOR</b>	No profilaxis.
<b>RESULTADOS</b>	<p><b>Eficacia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incidencia de muertes por cualquier causa.</li> <li>- Incidencia de reactivación de CMV luego del trasplante.</li> <li>- Incidencia de enfermedad por CMV luego del trasplante.</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b> Eventos adversos serios relacionados al tratamiento.</p>
<b>ESTUDIOS</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, guías de práctica clínica, informes de ETS, evaluaciones económicas, estudios clínicos en curso, políticas de cobertura.

PICO: población, intervención, comparador y resultados ("O" de outcome en inglés).

ETS: Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias.

### 3- Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica conforme a la pregunta PICO de la sección anterior, hasta julio 2025 en los sitios públicos de Pubmed, LILACS, BRISA/REDETS- CRD (del inglés, Centre for Reviews and Dissemination- University of York), Cochrane, Registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas (PROSPERO); en "buscadores genéricos de internet" y sociedades científicas. En lo que respecta a agencias de ETS, se buscó en: Base de datos internacional para las ETS de INAHTA (su sigla del inglés, International Network of Agencies for Health Technology Assessment), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y en agencias como NICE (del inglés, National Institute for

Health and Clinical Excellence) del Reino Unido; PBAC (del inglés, The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) de Australia; CDA (del inglés, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) de Canadá y CONITEC (del portugués, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS) de Brasil.

Se utilizó la estrategia de búsqueda: (letermovir [Supplementary Concept] OR letermovir[tiab] OR AIC246[tiab] OR Prevmis[tiab]) AND (Hematopoietic Stem Cell Transplantation[MeSH] OR Hematopoietic Stem Cell Transplantatio\*[tiab] OR Stem Cell Transplantation, Hematopoietic\*[tiab] OR Allogenic hematopoietic stem cell transplantation[tiab]).

Se identificó un informe de ETS de CONETEC publicado en enero 2025 como candidato a adaptación para el contexto local. Para el mismo, se utilizó la “Herramienta de Adaptación de Informes de ETS” publicada <sup>10</sup>. Se estableció que el informe cumple con los criterios para ser adaptado en el contexto local de la provincia de Mendoza. Se hizo una lectura crítica del informe publicado, siguiendo la lista de cotejo. También, se encontró una revisión sistemática posterior al informe de ETS de CONETEC publicado: no se incluyó en este trabajo debido a que está dirigida a un grupo de población diferente.<sup>11</sup>

Además del informe de ETS antes mencionado, se identificaron dos informes de respuesta rápida elaborados por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS, 2021 y 2024)<sup>12,13</sup> para dos tipos distintos de leucemia, y un informe de ETS elaborado por el Comité Provincial de Tecnologías Sanitarias de Mendoza (COPTES, 2023).<sup>14</sup>

Se consultaron expertos del Instituto Coordinador de Ablación e Implante de Mendoza (INCAIMEN) quienes brindaron sus datos y estimaciones. Los mismos fueron considerados para el análisis de costos y uso de recursos que se desarrollaron en base al software R Markdown, del informe de CONETEC.<sup>15</sup> Por otro lado, para este informe de adaptación se desarrolló utilizando el programa Microsoft Excel®, desde la perspectiva del financiador del sistema de salud de Mendoza.

Finalmente, se procedió a valorar el impacto en el gasto público y en los dominios de equidad y salud pública. El informe desarrollado, sigue y respeta el marco de valor adoptado por esta Agencia.<sup>16</sup>

#### 4- Tecnología

Letermovir es un antiviral que inhibe el complejo de terminasa de ADN del CMV necesario para el procesamiento y empaquetamiento del ADN viral. Afecta la producción de genomas e interfiere con la maduración del virión. Está indicado en profilaxis por CMV en adultos seropositivos al CMV [R+] candidatos a un ALO TCPH.<sup>17</sup>

Para esta indicación, la administración de letermovir comprende 480 mg por vía oral o infusión intravenosa (IV) durante 1 hora una vez al día. Comienza entre el día 0 y el 28 después del trasplante (antes o después del injerto) y continúa hasta el día 100. Puede continuar hasta el día 200 en personas con riesgo de infección y enfermedad tardía por CMV. Se recomienda pasar a la vía oral lo antes posible no siendo necesario ajustar la dosis. Mientras se administra junto con ciclosporina la dosis de letermovir debe reducirse a 240 mg una vez al día debido al riesgo de efectos secundarios.<sup>18</sup>

La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration) de los Estados Unidos autorizó en 2017 la comercialización de las fórmulas farmacéuticas orales e IV en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad o más y que pesen al menos 6 kg que sean receptores seropositivos al CMV [R+] de un ALO-TCPH.<sup>19</sup>

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés European Medicine Agency) lo autorizó en 2018 y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en 2019; y autorizaron su comercialización sólo en adultos que sean receptores seropositivos al CMV [R+] de un ALO-TCPH.<sup>18,20</sup>

En Argentina se importa y comercializa por el laboratorio MSD Argentina SRL, bajo la marca Prevymis® y se presenta en envases de 28 comprimidos recubiertos 240 mg por vía oral. Actualmente, no se encuentra disponible en Argentina la forma farmacéutica vía oral 480 mg y la solución inyectable en frascos ampolla monodosis de 240 mg/12 mL (20 mg/mL) y la de 480 mg/24 mL (20 mg/mL).<sup>18</sup>

El precio comercialización de letermovir es de \$ ARG 11.978.783,48 (Alfa Beta, consulta: 1° de agosto, 2025).

## 5- Resultados

### 5.1- Efectos en la salud: eficacia y seguridad

La estimación de efectos y certeza de la evidencia para Letermovir proviene del análisis GRADE del informe de ETS de CONETEC, en el que se comparó el uso de letermovir para profilaxis primaria versus no usarlo. Se describieron los siguientes desenlaces clínicos:

Para el desenlace de **mortalidad**, con seguimiento de 24 a 48 semanas, se obtuvo una diferencia absoluta de 1,6% más de muertes (7,9 menos - 67,5 más) con certeza en la evidencia muy baja sobre el uso de letermovir.

Para el desenlace **infección por CMV clínicamente significativa**, con seguimiento de 24 a 48 semanas, se obtuvo una diferencia absoluta de 25% menos de infección (36,4 menos - 86,8 más) con certeza en la evidencia baja sobre el uso de letermovir.

Para el desenlace de la **enfermedad por CMV**, con seguimiento de 24 a 48 semanas, se obtuvo una diferencia absoluta de 0,8% menos de enfermedad (2 menos - 1190,6 más) con certeza en la evidencia muy baja sobre el uso de letermovir.

Para el desenlace de **efectos adversos graves**, con seguimiento de 24 a 48 semanas, se obtuvo una diferencia absoluta de 4,3% menos de efectos adversos graves (7,7 menos - 0,5 menos) con certeza en la evidencia moderada sobre el uso de letermovir.

La certeza de la evidencia para los estudios evaluados resultó ser muy baja debido a que se trataban de estimaciones indirectas sobre estudios que principalmente comparan frente a placebo y se reportan amplios intervalos de confianza que incluyen el no efecto, con el consecuente riesgo de imprecisión. El diseño de estudios observacionales presentó un alto riesgo de sesgo por potenciales fallas en la medición del desenlace entre grupos.

La tabla de resumen de hallazgos (SOF, sus siglas en inglés de Summary Of Findings) del informe de CONETEC se muestra en el ANEXO I.

## 5.2- Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

El informe de ETS elaborado por Comité Provincial de Tecnologías Sanitarias de Mendoza (COPTES) publicado en 2023, no recomendó la inclusión de Letermovir como profilaxis de la reactivación de infección por CMV en adultos seropositivos CMV, sometidos a ALO-TCPH bajo cobertura de salud en la provincia de Mendoza, fundamentando su decisión en la evidencia y calidad de los desenlaces, la magnitud del beneficio menor con incertidumbre, el gasto requerido que se presenta como excesivo y la posible afectación de equidad, por lo que los pacientes deben recibir el mejor cuidado disponible según las pautas de los centros asistenciales de referencia.<sup>14</sup>

CONITEC (Brasil) no recomienda su cobertura en su sistema de salud público debido que no ha demostrado una reducción de la mortalidad por todas las causas, los importantes costos por años de vida ganados en la valoración económica y su alto impacto presupuestario que implicaría su posible incorporación.<sup>21</sup>

El Comité Mixto Federal de Alemania, la CDA de Canadá, la Alta Autoridad Sanitaria de Francia, los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid de Estados Unidos y NICE de Reino Unido brindan cobertura condicional para la tecnología mientras se proporcione un acuerdo comercial de reducción de precio con el productor de la tecnología.<sup>22-26</sup>

La Sociedad Argentina de Hematología (SAH) en su guía clínica recomienda el empleo de letermovir como opción para la profilaxis primaria de adultos con serología positiva para CMV que realicen ALO-TCPH. La guía clínica europea ECIL 7 (European Conference on Infections in Leukaemia) recomienda el uso de letermovir en profilaxis primaria con nivel de evidencia A1 luego de ALO-TCPH.<sup>2,6</sup>

En Argentina, la Ley 27.447 regula el tratamiento y seguimiento de los trasplantes de órganos, tejidos y células. A nivel nacional, el INCUCAI (Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implantes) es el organismo encargado de regular y procurar todo lo referido a donación y trasplantes en el país.<sup>27</sup>

En la provincia de Mendoza el INCAIMEN es el instituto encargado de garantizar la accesibilidad al trasplante de órganos a nivel provincial, como así también de realizar la promoción y la difusión de la donación de órganos y tejidos. Entre sus funciones financia los trasplantes para pacientes con cobertura pública exclusiva, el pre- y post- trasplante y la medicación inmunosupresora.<sup>28</sup>

Las obras sociales nacionales y prepagas dan cobertura a sus afiliados y el sistema SUR (Sistema Único de Reintegros) de la Superintendencia de Servicios de Salud prevé un módulo de recuperación de costos por trasplantes por la efectiva realización del mismo. Los pacientes que pertenecen al Programa Nacional Incluir Salud tienen cobertura por dicho programa para trasplantes. Sin embargo, el Módulo de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos de SURGE (Sistema Único de Reintegros por Registro de Enfermedades) incluye las prácticas validadas por el INCUCAI (Resolución 309/07 INCUCAI y su Modificatoria 414/12) donde se mencionan los antivirales, sin mencionar cuáles.<sup>29,30</sup>

No se identificaron documentos que indiquen que Letermovir esté incluido en el Programa Médico Obligatorio (PMO) o en el SURGE para el tratamiento de infecciones por CMV en Argentina.

### 5.3- Impacto sobre el gasto estatal

#### 5.3.1- Estimación de la población objetivo

Para el cálculo de la estimación de la población objetivo se proyectó un horizonte temporal a 3 años para la implementación del tratamiento. Para la estimación del número de trasplantes, se consultó con expertos del INCAIMEN. Anualmente el número de trasplantes informado fue de diez (n=10).

Se proyectó para el resto del período considerando las tasas de crecimiento en base a estimaciones poblacionales. Se le aplicó el 75% de seropositividad utilizado en el estudio de evidencia del mundo real obteniendo una población objetivo candidata a recibir letermovir de 8 personas para el primer y segundo año, y 9 personas para el tercero. Tabla 2.

**Tabla 2: Estimación de la población objetivo por año en pacientes adultos con condición de CMV y receptores de ALO-TCPH candidatos a recibir letermovir en el sistema público estatal de la provincia de Mendoza.**

Variable	Valor	Referencia	Población objetivo por año		
			2025	2026	2027
Población	2.087.006	INDEC	2.087.006	2.105.259	2.123.178
Población adulta	1.430.291	INDEC	1.430.291	1.447.243	1.464.267
Trasplantes	10	INCAIMEN	10	11	12
% seropositividad CMV	75%	Zuhair (2019) <sup>7</sup>	8	8	9

No se dispone de información sobre la inserción en el mercado de letermovir, por lo que se asume una cuota de mercado con un crecimiento conservador; el primer año el 35% de la población blanco recibiría letermovir, en el segundo año el 65% y el tercer año se alcanzaría el 100%. Tabla 3.

**Tabla 3: Cuota de mercado y población objetivo estimada.**

Población	2025	2026	2027
Personas elegibles	8	8	9
Cuota de mercado	35%	65%	100%
Personas tratadas con la tecnología	3	5	9

### 5.3.2- Estimación del costo de tratamiento anual

Los costos que se incluyen en el análisis con los precios actualizados a agosto 2025 se detallan en la Tabla 4.

**Tabla 4: Costos incluidos en el análisis.**

Costos	Descripción	Precio (ARG)	Referencia
Precio adquisición letermovir	240 mg. por 28 comprimidos.	\$ 11.978.783,48	Alfa Beta
Tratamiento Eventos Adversos (EA)	Neutropenia, infecciones oportunistas, enfermedad renal aguda, enfermedad de injerto contra huésped, rehospitalización y enfermedad CMV.	\$ 21.344.061	CONITEC, INCUCAI
Seguimiento habitual/monitoreo	PCR, Hemograma completo, visita especialista.	\$154.00	INCUCAI
Tratamientos subsiguientes	Ganciclovir: 500 mg.	\$ 55.975,47	Alfa Beta
	Valganciclovir: 450 mg.	\$ 2.666.563,26	
	Foscarnet: 12 grs.	\$ 307.541,63	

El precio de adquisición de los tratamientos subsiguientes fue expresado como el Precio de Salida de Laboratorio (PSL), aplicando un descuento del 43,1% al precio de venta al público (PVP). La estimación del costo anual del tratamiento de letermovir para el primer año por paciente que incluye la adquisición de la tecnología, los tratamientos subsiguientes, los costos de monitoreo y EA se reflejan en la Tabla 5.

**Tabla 5: Estimación del costo anual del tratamiento de letermovir para el primer año por paciente.**

Precio adquisición letermovir	Costo tratamientos subsiguientes	Costo monitoreo y EA	Total
\$ 11.978.783,48	\$ 71.564.107,65	\$ 2.647.559	\$ 86.190.449,89

La estimación del costo del tratamiento en el horizonte temporal para la población total, teniendo en cuenta los costos unitarios, se refleja en la Tabla 6.

**Tabla 6: Estimación de los costos totales del tratamiento de letermovir por año.**

<b>Año (Población objetivo)</b>	<b>Año 1 (n=3)</b>	<b>Año 2 (n=5)</b>	<b>Año 3 (n=9)</b>
Costo total	\$ 258.571.349,67	\$ 430.952.249,45	\$ 775.714.049,01

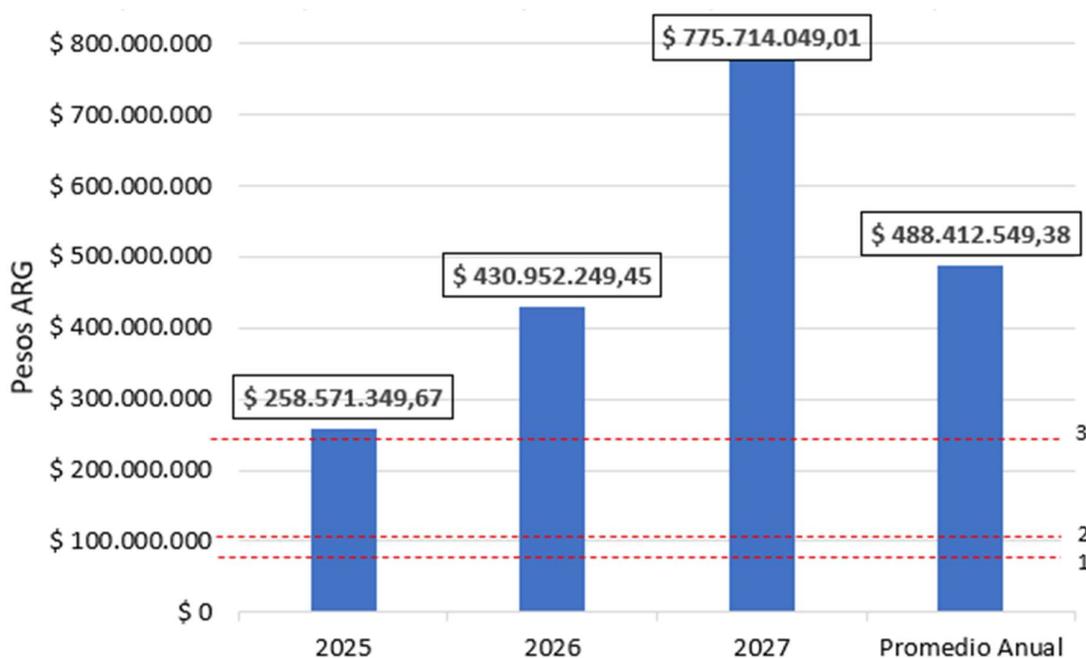
El costo total anual para el primer año de tratamiento con letermovir es de \$ ARG 258.571.349,67. Para el segundo año se proyecta un costo total anual de \$ ARG 430.952.249,45 y para el tercer año el costo total aumenta a \$ ARG 775.714.049,01.

### **5.3.3- Impacto presupuestario**

Según los datos considerados, el subsector estatal debería afrontar un gasto incremental anual de \$ ARG 258.571.349,67 en el primer año por adoptar la tecnología. Este valor resulta según el umbral presupuestario central estimado para Mendoza de \$ ARG 101.300.733 para el subsector estatal, de **alto impacto** en el gasto público.

En la Figura 1 se muestran los costos totales anuales y los umbrales presupuestarios para la provincia de Mendoza en 2024-25.

**Figura 1: Costos totales anuales y umbrales de impacto presupuestario en pesos.**



- 1: Umbral restrictivo Mendoza (\$ ARG 89.821.504)
- 2: Umbral central Mendoza (\$ ARG 101.300.733)
- 3: Umbral permisivo Mendoza (\$ ARG 269.464.513)

### 5.3.4- Otras evaluaciones económicas

En el informe de CONETEC se recolectaron evaluaciones económicas sobre la costo-efectividad en otros sistemas de salud. Como costo oportunidad, se comparó con el gasto en salud per cápita en Argentina y concluyó que cubrir el tratamiento equivaldría a dejar de cubrir el gasto total en salud de 5.608 personas, y resultaría equivalente al pago de 2.743 haberes mínimos jubilatorios promedio anuales. En cuanto al análisis de sensibilidad, el impacto presupuestario está principalmente determinado por la cantidad de trasplantes anuales proyectados, el costo unitario de letermovir y la tasa de difusión de la tecnología. No se encontraron otras evaluaciones económicas fuera de este informe de ETS.<sup>1</sup>

#### Costo- Oportunidad

En Mendoza, financiar un tratamiento anual del primer año de letermovir en la condición evaluada equivaldría al costo de tratar 9 (nueve) trasplantes ALO-TCPH según el nomenclador provincial vigente al 2025.<sup>31</sup>

#### 5.4- Impacto en la equidad

En un informe local, se refiere que el ALO-TCPH es de alta prioridad para los pacientes candidatos; existe un elevado costo-oportunidad, con impacto negativo sobre la equidad en términos de acceso y cobertura para el conjunto de prestaciones a cubrir.<sup>14</sup>

Las personas que son receptoras de ALO-TCPH pueden presentar distintas barreras al acceso del tratamiento, ya sea por la falta de compatibilidad adecuada del donante o por el rechazo del injerto o enfermedad injerto contra huésped (EICH).

La disponibilidad de centros especializados para este tipo de intervenciones, el control y seguimiento de los pacientes también actúa como una barrera limitante en algunos contextos.

En la Tabla 7 se muestra el análisis de equidad sobre la incorporación de la tecnología.

**Tabla 7: Marco de valor de equidad (GRADE<sup>a</sup>) sobre la incorporación de letermovir en pacientes adultos con condición de CMV y receptores de ALO-TCPH.**

CRITERIO - PREGUNTA	SITUACIÓN LOCAL
¿Hay impacto en los grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de la tecnología evaluada?	El acceso al diagnóstico y tratamiento del paciente con ALO-TCPH está contemplado por ley y se implementa en organismos locales. Sin embargo podrían existir barreras de acceso según el financiador, las que no han sido documentadas.  Probablemente negativo.
¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?	No se identificaron diferencias de efectividad relativa de la tecnología según grupos o escenarios desfavorecidos.  Sin impacto.
¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos que afecten la efectividad absoluta de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?	Podrían existir condiciones de base (comorbilidades preexistentes, concomitantes) que afectan la efectividad absoluta. No fueron identificadas en la evidencia y consultas realizadas.

	Probablemente negativo.
¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar la tecnología evaluada para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?	Balance riesgo-beneficio y balance costo-beneficio de letermovir.

<sup>a</sup> Welch VA et al. GRADE equity guidelines 1: considering health equity in GRADE guideline development: introduction and rationale. J Clin Epidemiol. 2017 Oct;90:59–67. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.01.014. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28412464; PMCID: PMC5675012.

Se estima que la incorporación de letermovir tendría un impacto **probablemente negativo** sobre la equidad sanitaria.

### 5.5- Impacto en la salud pública

Analizado los desenlaces clínicos (sección 5.1) con una evidencia de calidad baja en general y en vista del Plan del Ministerio de Salud y Deportes 2024-30<sup>32</sup>, se estima que el impacto en la salud pública sería **probablemente negativo**.

### 5.6- Aspectos de implementación

No valorado.

## 6- Conclusión

En efectos en la salud y para desenlaces críticos para el paciente, la estimación de efectos y la certeza en la evidencia fue muy baja en mortalidad, baja en infección por CMV, muy baja en enfermedad por CMV; y moderada para el desenlace de efectos adversos graves.

En el contexto local de la provincia de Mendoza y en base a la metodología de adaptación para los dominios de gasto público, equidad y salud pública, se estimó un alto impacto presupuestario, un impacto probablemente negativo en la equidad y un impacto negativo en la salud pública, si se incorpora letermovir en estos pacientes.

En base a lo expuesto no existen criterios hasta el momento a favor de la incorporación de letermovir para profilaxis primaria del CMV en adultos receptores seropositivos de ALO-TCPH en el sistema público de la provincia de Mendoza.

## 7- Valoración realizada

A continuación, se resume la valoración realizada. Tabla 8.

**Tabla 8: Resumen de valoración de la incorporación de letermovir en el sistema público estatal de la provincia de Mendoza.**

DOMINIO	VALORACIÓN
Efectos en la salud	Menor
Impacto presupuestario	Alto
Impacto en la equidad	Probablemente negativo
Impacto en la salud pública	Probablemente negativo

Autores y pertenencia: Fitt, V; Gatica, C. Director: Álvarez Jorgelina.

Agencia Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Mendoza (AETS).

Conflictos de interés: ninguno de los autores presentó conflictos de interés con la tecnología analizada.

Fecha de realización: julio 2025. Fecha de publicación: agosto 2025.

## **8- ANEXO I**

**Resumen de hallazgos- Fuente: CONETEC- “Letermovir para profilaxis primaria del citomegalovirus en adultos receptores de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas”**

**Resumen de los resultados :**

**Letermovir comparado con no usar letermovir para profilaxis primaria en trasplante de médula ósea**

**Paciente o población :** profilaxis primaria en trasplante de médula ósea

**Configuración:**

**Intervención:** letermovir

**Comparación:** no usar letermovir

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		no usar letermovir	letermovir	Diferencia		
Mortalidad seguimiento: rango 24 semanas a 48 semanas Nº de participantes : 1014 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) <sup>1,2,3</sup>	<b>RR 1.17</b> (0.17 a 8.09)	9.5%	<b>11.1%</b> (1.6 a 77)	<b>1.6% más</b> (7,9 menos a 67,5 más )	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de letermovir en mortalidad.
Infección por CMV clínicamente significativa seguimiento: rango 24 semanas a 48 semanas Nº de participantes : 844 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	<b>RR 0.34</b> (0.04 a 3.29)	37.9%	<b>12.9%</b> (1.5 a 100)	<b>25.0% menos</b> (36,4 menos a 86,8 más )	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>	Letermovir podría reducir infección por CMV clínicamente significativa.
Enfermedad por CMV seguimiento: rango 24 semanas a 48 semanas Nº de participantes : 713 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	<b>RR 0.63</b> (0.00 a 582.00)	2.0%	<b>1.3%</b> (0 a 100)	<b>0.8% menos</b> (2 menos a 1.190,6 más )	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de letermovir en enfermedad por CMV.
Eventos adversos graves seguimiento: rango 24 semanas a 48 semanas Nº de participantes : 914 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	<b>RR 0.91</b> (0.84 a 0.99)	48.2%	<b>43.8%</b> (40.5 a 47.7)	<b>4.3% menos</b> (7,7 menos a 0,5 menos )	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>c</sup>	Letermovir es probable que resulte en una diferencia pequeña a ninguna diferencia en eventos adversos graves.

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

**Grados de evidencia del GRADE Working Group**

**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Certeza baja:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

**Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

**Explicaciones**

a. El IC95% incluye tanto daño como beneficio

b. Fragilidad, menos de 150 eventos

c. El IC95% incluye tanto beneficio como ausencia de efecto

**Referencias**

- Russo, Domenico, et al. "Efficacy and safety of extended duration letermovir prophylaxis in recipients of haematopoietic stem-cell transplantation at risk of cytomegalovirus infection: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *The Lancet Haematology* 11.2 (2024): e127-e135. . .
- Marty FM, Lungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Halder S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einslele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Van H, Murata Y, Kartsolis NA, Leavitt RY, Badshah C. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2017 Dec 21; 29211658. . . 377(25):2433-2444. doi:10.1056/NEJMoa1706640. Epub. 2017. Dec. 6. PMID: . .
- Chemaly, R. F., Ullmann, A. J., Stoelben, S., Richard, M. P., Bornhäuser, M., Groth, C., . . . & Ehninger, G. (2014). Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*, 370(19), 1781-1789. . .

## 9- Bibliografía

1. Manuel Donato, Nicolás Alzueta, Laura de los Reyes, Fernando Tortosa. Letermovir para profilaxis primaria del citomegalovirus en adultos receptores de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. 2025. Consulta 1 de agosto, 2025. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2019/09/informe-ets-n6-conetec-letermovir.pdf>
2. Basquiera AL, Remaggi G et al. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. 2023. Disponible en: [https://www.sah.org.ar/docs/guias/2023/Trasplante-Guia\\_2023-Libro.pdf](https://www.sah.org.ar/docs/guias/2023/Trasplante-Guia_2023-Libro.pdf).
3. Gourin C, Alain S, Hantz S. Anti-CMV therapy, what next? A systematic review. *Front Microbiol.* 2023;14:1321116. doi:10.3389/fmicb.2023.1321116
4. Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3—Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(9):707-719. doi:10.1016/j.jtct.2021.05.001
5. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(12):759-773. doi:10.1038/s41579-021-00582-z
6. Ljungman P, De La Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):e260-e272. doi:10.1016/S1473-3099(19)30107-0
7. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019;29(3):e2034. doi:10.1002/rmv.2034
8. Piñana JL, Giménez E, Vázquez L, et al. Update on Cytomegalovirus Infection Management in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. A Consensus Document of the Spanish Group for Hematopoietic Transplantation and Cell Therapy (GETH-TC). *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2024;16(1):e2024065. doi:10.4084/MJHID.2024.065
9. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 9532/15. 2015. [https://boletin.anmat.gob.ar/Noviembre\\_2015/Dispo\\_9532-15.pdf](https://boletin.anmat.gob.ar/Noviembre_2015/Dispo_9532-15.pdf)

10. Organización Panamericana de la Salud como Secretaría Ejecutiva de RedETSA. Herramienta para la adaptación de informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Washington, D.C.: OPS. 2024. <https://doi.org/10.37774/9789275329177>
11. Aldalati AY, Hussein AM, Balbaa E, et al. Efficacy and Safety of Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2025;27(2):e70006. doi:10.1111/tid.70006
12. IECS (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria). Mesa de Ayuda N° 424: Letermovir en profilaxis de citomegalovirus post trasplante de médula ósea. 2021. Disponible en: <https://ets.iecs.org.ar/publication/1928>
13. IECS (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria). Mesa de Ayuda N° 556: Letermovir versus Valganciclovir en el manejo de la reactivación de CMV. 2024. Disponible en: <https://ets.iecs.org.ar/publication/2277>
14. Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deportes de Mendoza. Comité Provincial de Tecnologías Sanitarias (COPTES). Letermovir en profilaxis de reactivación de Citomegalovirus en adultos con trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas. 2023. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/7/2023/07/ENMIENDA-Letermovir-en-profilaxis-de-reactivacion-de-citomegalovirus-en-adultos.pdf>
15. RPubS - Document. Consulta 1 de agosto, 2025. Disponible en: [https://rpubs.com/CONETEC/AIP\\_letermovir](https://rpubs.com/CONETEC/AIP_letermovir)
16. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Mendoza (AETS). Marco de Valor de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Mendoza. 2025. Disponible en: [https://aets.com.ar/wp-content/uploads/2025/06/Marco-de-valor\\_AETS-ok.pdf](https://aets.com.ar/wp-content/uploads/2025/06/Marco-de-valor_AETS-ok.pdf)
17. Letermovir oral/injection Uses, Side Effects & Warnings. Consulta 1 de agosto, 2025. Disponible en: <https://www.drugs.com/mtm/letermovir-oral-injection.html>
18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 5453/19. 2019. Disponible en: [https://boletin.anmat.gob.ar/julio\\_2019/Dispo\\_MSYDS\\_5453-19.pdf](https://boletin.anmat.gob.ar/julio_2019/Dispo_MSYDS_5453-19.pdf)
19. Food and Drug Administration (FDA). FDA-Approved Drugs: Letermovir. 2024. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=209939>

20. European Medicines Agency (EMA). Letermovir. 2018. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevymis>
21. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, (CONITEC). 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. 2022. Disponible en: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912\\_relatorio\\_cp\\_letermovir\\_para\\_cmv\\_pacientes\\_tcth\\_cp60.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912_relatorio_cp_letermovir_para_cmv_pacientes_tcth_cp60.pdf)
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Letermovir (Neubewertung Orphan > 30 Mio: CMV Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe nach Stammzelltransplantation). 2023. Disponible en: <https://www.gba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1033/>
23. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Letermovir. Disponible en: <https://www.cda-amc.ca/letermovir>
24. Haute Autorité de Santé (HAS). PREVYMIS (létermovir). 2024. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983127/en/prevymis\\_letermovir](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983127/en/prevymis_letermovir)
25. Centers for Medicare & Medicaid Services. Letermovir. 2024. Disponible en: <https://www.cms.gov/search/cms?keys=letermovir>
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant. 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta591/chapter/1-Recommendations>
27. InfoLEG - Ministerio de Justicia y Derechos Humanos - Argentina. Consulta 1 de agosto, 2025. Disponible en: <https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/310000-314999/312715/norma.htm>
28. Instituto Coordinador de Ablación e Implante de Mendoza (INCAIMEN): Salud y Deportes. Consulta 1 de agosto, 2025. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/salud/dependencias/incaimen/>
29. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.). Argentina.gob.ar. 2019. Consulta 1 de agosto, 2025. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sss/programa-medico-obligatorio>
30. Argentina.gob.ar. Argentina.gob.ar. Consulta 1 de agosto, 2025. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/>



AGENCIA DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

31. Gobierno de Mendoza, Ministerio de Salud y Deportes. NOMENCLADOR-VIGENTE-AL-01-02-2025. 2025. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/7/2025/01/NOMENCLADOR-VIGENTE-AL-01-02-2025.pdf>
32. Gobierno de Mendoza, Ministerio de Salud y Deportes. Plan-Provincial-de-Salud-2024-2030. 2024. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/5/2024/02/Plan-Provincial-de-Salud-2024-2030-Libro.indd-o.pdf>