

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-306/V1/19082024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de letermovir (Prevymis®) para la profilaxis de la enfermedad por CMV en adultos CMV-seronegativos que han recibido un trasplante de riñón de un donante CMV-seropositivo [D+/R-]

Fecha de publicación: 19 de agosto de 2024

Índice

Introducción	1
Letermovir (Prevymis®).....	2
Farmacología	3
Eficacia	3
Resultados	5
Discusión	9
Conclusión	15
Grupo de expertos	16
Anexo.....	17
Referencias.....	19

Introducción

El citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia de los Herpesvirus, y también es conocido como el virus del herpes tipo 5. Se transmite por contacto directo mediante fluidos corporales infectados, como saliva, orina, leche materna, sangre y lágrimas. En individuos con un sistema inmune funcional, la infección primaria generalmente no presenta síntomas. El CMV, una vez que ha infectado al huésped, permanece en estado latente de por vida en ciertas células, con reactivaciones periódicas que, en personas inmunocompetentes, suelen ser subclínicas ¹.

La historia natural de la infección por el CMV es compleja e incluye tres subtipos diferentes de infección. La infección primaria se produce cuando una persona que carece de inmunidad contra este virus se expone y se infecta por primera vez. Posteriormente, el virus entra en un estado de latencia, durante el cual puede reactivarse, lo que constituye el segundo tipo de infección. El tercer tipo, conocido como reinfección, ocurre cuando una persona previamente infectada y con inmunidad establecida entra en contacto con un individuo infeccioso y sufre una superinfección natural ².

Cualquiera de estos tres subtipos de infección puede complicar el embarazo, haciendo del CMV la causa más común de infección congénita ³. También es la infección oportunista más común y más grave después del trasplante de órganos sólidos (TOS) o del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y sigue siendo una importante infección oportunista en individuos con VIH ^{2,4,5}.



Los pacientes que se someten a trasplante renal son especialmente susceptibles a infecciones oportunistas debido al estado inmunológico comprometido en que se encuentran. Estas infecciones se consideran un factor de riesgo principal para el deterioro de la función del injerto renal y su posible fracaso, siendo responsables de altas tasas de morbilidad y mortalidad tras el trasplante. La prevalencia de infección por CMV en los receptores de trasplante renal se atribuye principalmente a la inmunosupresión inducida por los medicamentos administrados después del procedimiento. Esta inmunosupresión afecta sobre todo a las células T del receptor, lo que frecuentemente conduce a la activación y replicación del CMV ⁶. Los pacientes seropositivos para CMV que reciben TOS poseen cierta inmunidad, por lo que presentan un riesgo intermedio de infección por CMV. Sin embargo, los pacientes con donantes y receptores positivos para CMV (D+/R+) enfrentan un mayor riesgo que aquellos con donantes negativos y receptores positivos (D-/R+), debido al potencial de superinfección por el virus del donante ¹.

La infección por CMV presenta una alta prevalencia a nivel mundial. Es una de las infecciones virales más comunes, con tasas de seroprevalencia que alcanzan el 83 % a nivel global y el 66 % en Europa ⁷. En los países desarrollados, aproximadamente el 40% de los adolescentes son seropositivos para CMV, y la prevalencia aumenta alrededor de un 1% por cada año de vida. Se estima que la prevalencia mundial del CMV congénito es del 0,67% ⁸, sin embargo, estos valores varían según el país. Por ejemplo, en España, la prevalencia del CMV congénito es del 0,48% ⁹.

Un estudio revisado y publicado en la revista de la Sociedad Española de Nefrología en 2016, basado en la revisión de historias clínicas, encontró que la incidencia de infección por CMV en pacientes con trasplante renal es del 34,7%, y la incidencia de enfermedad por CMV es del 9,5%. Es importante diferenciar que la enfermedad por CMV se refiere a casos en los cuales la replicación del virus se acompaña de síntomas clínicamente atribuibles ¹⁰.

La infección por CMV en pacientes con trasplante renal puede manifestarse en dos tipos de efectos. Los efectos directos incluyen el desarrollo del síndrome típico asociado al CMV, caracterizado por fiebre, mialgias, debilidad, astenia, artralgias y mielosupresión. También puede afectar específicamente algunos órganos, provocando condiciones como nefritis, hepatitis y encefalitis, entre otros cuadros clínicos. Por otro lado, los efectos indirectos comprenden la afectación de la inmunidad del huésped, donde la infección incrementa el riesgo de contraer otras infecciones oportunistas, ya sean bacterianas, víricas o fúngicas, y una relación incrementada con el riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr. Adicionalmente, puede provocar daños en el injerto y aumentar la probabilidad de rechazo del mismo ^{11,12}.

Antes de la autorización de letermovir, la prevención de la infección por CMV se realizaba principalmente a través de la administración de valganciclovir oral ¹³ o ganciclovir intravenoso (IV) ¹⁴ durante el pico del período de inmunosupresión posterior al trasplante ^{15,16,17}. Valaciclovir también está autorizado para la profilaxis y tratamiento de infecciones debidas a CMV, tras un trasplante renal o cardíaco, aunque actualmente no se usa tanto en la práctica clínica ¹⁸.

El ganciclovir es fosforilado y activado por una proteína quinasa que el CMV codifica. Este fármaco inhibe la ADN polimerasa viral, lo que resulta en la terminación de la cadena de ADN. Debido a su baja biodisponibilidad por vía oral, se requieren dosis altas, lo que puede provocar EA significativos. Se emplea principalmente en infecciones graves por CMV y en pacientes inmunodeprimidos. Por otro lado, el valganciclovir, un profármaco, se convierte en ganciclovir en el hígado y presenta una mejor biodisponibilidad que el ganciclovir, optimizando su uso en el tratamiento.

Letermovir (Prevymis®) ¹⁹

Letermovir está indicado para la profilaxis de la enfermedad por CMV en adultos CMV-seronegativos que han recibido un trasplante de riñón de un donante CMV-seropositivo [D+/R-] (objeto de este informe de posicionamiento terapéutico).

Letermovir también está indicado para la profilaxis de la reactivación del CMV y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Las formas farmacéuticas son comprimido recubierto o concentrado para solución para perfusión. Actualmente solo se comercializan las dosis de 240 mg y 480 mg en forma de comprimido. La dosis recomendada de letermovir es de un comprimido de 480 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada ni en pacientes con insuficiencia renal.

El tratamiento con letermovir se debe iniciar el mismo día del trasplante y no más tarde de 7 días después del trasplante de riñón y mantenerse durante 200 días después del trasplante.

Si se administra letermovir de forma conjunta con ciclosporina, la dosis de letermovir se debe reducir a 240 mg una vez al día.

- Si el tratamiento con ciclosporina se inicia después de iniciar el tratamiento con letermovir, la siguiente dosis de letermovir se debe reducir a 240 mg una vez al día.
- Si el tratamiento con ciclosporina se suspende después de iniciar el tratamiento con letermovir, la siguiente dosis de letermovir se debe aumentar a 480 mg una vez al día.
- Si la administración de ciclosporina se interrumpe temporalmente por haberse alcanzado unas concentraciones altas de ciclosporina, no será necesario ajustar la dosis de letermovir.

Farmacología ¹⁹

Letermovir inhibe el complejo de la ADN terminasa del CMV, necesario para la escisión y encapsidación del ADN viral resultante. Letermovir afecta a la formación de unidades de genoma de longitud adecuada e interfiere con la maduración del virión.

Eficacia ^{20,21,22}

La eficacia y seguridad de letermovir para la profilaxis de la enfermedad por CMV en adultos CMV-seronegativos que han recibido un trasplante de riñón de un donante CMV-seropositivo (D+/R-) se basa principalmente en un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con comparador activo y de no inferioridad. El estudio, denominado MK-8228-002 o P002, incluyó a 589 pacientes adultos de alto riesgo (D+/R-). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir letermovir (292 pacientes) o valganciclovir (297 pacientes). Además, los participantes del grupo de letermovir recibieron aciclovir 400 mg dos veces al día de manera concomitante para la profilaxis de infecciones por el Virus Herpes Simplex (HSV) y el Virus Varicela-Zoster (VZV).

Los tratamientos se iniciaron el día del trasplante o hasta un máximo de 7 días después. La aleatorización fue estratificada en función de si se utilizaba o no inmunoterapia antilinfocítica altamente citolítica durante el período de inducción. Tanto letermovir como valganciclovir se administraron desde el día del trasplante (día 0) o hasta el día 7 posterior al trasplante, y se continuaron hasta la semana 28 (aproximadamente 200 días) después del trasplante. El seguimiento de los pacientes se extendió hasta la semana 52 después del trasplante.

Los principales criterios de inclusión para el estudio fueron los siguientes:

- Estatus serológico Negativo para CMV: Los participantes debían haber tenido un estatus serológico negativo documentado para CMV (es decir, seronegativos para inmunoglobulina G (IgG) contra CMV [R-]) dentro de los 180 días anteriores a la aleatorización.

- Tipo de donante: Los participantes debían recibir un riñón de un donante seropositivo para IgG de CMV (D+) en el momento del cribado y haber recibido efectivamente un riñón de un donante D+ documentado en el momento de la aleatorización. Es importante notar que un donante que era seropositivo únicamente por haber recibido una transfusión seropositiva para CMV inmediatamente antes de la donación no se consideraba D+ para los propósitos de este estudio.
- Ventana de tiempo post-trasplante: Los candidatos debían estar dentro de los 0 (es decir, el día del trasplante) a 7 días (inclusive) posteriores al trasplante de riñón en el momento de la aleatorización.

Los principales criterios de exclusión para el estudio fueron:

- Historial de trasplantes previos: Se excluyeron los participantes que habían recibido un trasplante de órgano sólido previo o un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT).
- Receptores de múltiples órganos: Se excluyeron aquellos individuos que eran receptores de trasplante de múltiples órganos, como riñón-páncreas, así como los receptores de doble trasplante de riñón (es decir, aquellos que recibieron dos riñones del mismo donante al mismo receptor simultáneamente).
- Historial de enfermedad por CMV: Los candidatos con un historial de enfermedad por CMV o sospecha de la misma en los 6 meses anteriores a la aleatorización fueron excluidos.
- Hipersensibilidad a medicamentos: Se excluyeron los individuos con sospecha o conocimiento de hipersensibilidad a los componentes activos o inactivos de las formulaciones de letermovir, valganciclovir, ganciclovir, y/o aciclovir.
- Diálisis o plasmaféresis: Los candidatos en diálisis o plasmaféresis en el momento de la aleatorización no fueron elegibles.
- Función renal comprometida: Aquellos con una función renal pos-trasplante con una tasa de filtración glomerular de creatinina (CrCl) ≤ 10 mL/min medida localmente en el momento de la aleatorización fueron excluidos.
- Insuficiencia hepática severa: Individuos con insuficiencia hepática severa de Clase C según Child Pugh en el cribado no fueron elegibles.
- Tratamiento con anticuerpos o antivirales contra CMV: Los participantes que habían recibido dentro de los 30 días anteriores a la aleatorización o que planeaban recibir durante el estudio cualquier tratamiento con anticuerpos anti-CMV IgG o terapia antiviral contra CMV, incluyendo cidofovir, globulina hiperimmune contra CMV, o cualquier agente antiviral contra CMV en investigación/bioterapia, fueron excluidos.
- Uso reciente o planificado de terapias antivirales específicas: Se excluyeron aquellos que habían recibido o planeaban recibir durante el estudio ciertas terapias antivirales contra CMV, como letermovir, ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, aciclovir (a dosis >3200 mg vía oral por día o >25 mg/kg vía intravenosa por día), valaciclovir (a dosis >3 g vía oral por día), o famciclovir (a dosis >1500 mg vía oral por día) dentro de los 7 días anteriores a la aleatorización.

La infección por CMV se definió como el aislamiento del virus o la detección de proteínas virales (antígenos) o ácido nucleico en cualquier líquido corporal o muestra de tejido.

La enfermedad por CMV consiste en las dos siguientes definiciones clínicas:

- Enfermedad de órgano de destino por CMV; o alternativamente
- Síndrome probable por CMV (que se denominará "síndrome por CMV").

La variable principal de eficacia fue la incidencia de infección por CMV (enfermedad por CMV en órgano de destino o síndrome CMV, confirmada por un comité de adjudicación clínica independiente) hasta la semana 52 después del trasplante. Los pacientes que interrumpieron el estudio de forma prematura por cualquier motivo o si faltaban datos en ese momento no se contaron como fracasos.

La hipótesis a evaluar fue que letermovir no es inferior a valganciclovir en la profilaxis de enfermedad por CMV durante 52 semanas posteriores al trasplante. En el caso de que la hipótesis anterior se cumpliera, se evaluaría la superioridad de letermovir sobre valganciclovir respecto a la misma profilaxis y el mismo periodo de tiempo.

Todos los casos de enfermedad por CMV notificados por los investigadores fueron revisados por un Comité de adjudicación clínica independiente y se requirió confirmación de que cada caso de enfermedad por CMV cumpliera con los criterios para enfermedad por CMV proporcionados en el protocolo del estudio

Otras variables de eficacia secundarias incluyeron: la incidencia de infección por CMV hasta la semana 28 después del trasplante, tiempo hasta infección por CMV hasta la semana 52 después del trasplante, la proporción de pacientes con ADN cuantificable de CMV entre las semanas 28 y 52 posteriores al trasplante y la calidad de vida de los pacientes evaluada por los cuestionarios EuroQol (EQ)-5D y SF-36.

El margen de no inferioridad del 10% establecido en este estudio se fundamenta en la preservación de más del 50% de la eficacia de valganciclovir en comparación con placebo para prevenir la enfermedad por CMV después de un trasplante renal. Este criterio fue seleccionado para asegurar que letermovir mantenga una eficacia considerable en la prevención de esta infección bajo una variedad de escenarios clínicos.

La hipótesis principal de eficacia en este estudio para demostrar la no inferioridad de letermovir se evaluó utilizando un nivel de significancia del 5% bilateral, en ausencia de análisis de eficacia intermedios. Una vez que se cumplió esta hipótesis principal de no inferioridad, el estudio avanzó para examinar la hipótesis principal de superioridad de letermovir. Esta hipótesis también se evaluó bajo un nivel de error tipo I del 5% bilateral. Si se confirmaba la hipótesis de superioridad, se procedía a realizar pruebas de hipótesis secuenciales de forma similar para la variable de eficacia secundaria. Esta variable secundaria consiste en la evaluación de la enfermedad por CMV hasta las 28 semanas posteriores al trasplante. Estas etapas secuenciales permiten una evaluación rigurosa de la efectividad de letermovir, manteniendo el control adecuado de la tasa de error tipo I en el análisis.

En cuanto a las características demográficas y de la enfermedad de los pacientes en el estudio, el 71,6% eran hombres, con una edad mediana de 51 años. La distribución porcentual de los participantes en los rangos de edad de 18-35, 36-50, 51-64, 65-74 y ≥ 75 años fue de 21,1%, 27,5%, 34,0%, 15,1% y 2,4% respectivamente. El 84% de los participantes eran de raza blanca. Durante el periodo de inducción, el 46,2% de los pacientes recibió inmunoterapia antilinfocítica altamente citolítica. Un 96,8% de los pacientes no requirió hemodiálisis después del trasplante. La mediana del tiempo transcurrido entre el trasplante y el inicio del tratamiento fue de 5 días.

Los principales tratamientos concomitantes durante el estudio incluyeron tacrolimus, prednisona y micofenolato de mofetilo. Los motivos más frecuentes para el trasplante incluyeron enfermedad quística congénita del riñón (17%), hipertensión (16%) y diabetes o nefropatía diabética (14%).

Resultados

Resultados del estudio indican que un 85,0% de los pacientes en el grupo de letermovir y un 88,7% en el grupo de valganciclovir completaron el estudio. Las discontinuaciones ocurrieron en el 12,0% de los pacientes del grupo de letermovir y en el 10,3% del grupo de valganciclovir.

En cuanto a la eficacia, letermovir demostró no ser inferior a valganciclovir en el análisis de la variable primaria de eficacia. La tabla 1 detalla los resultados observados.

Tabla 1. Resultados de la variable principal de eficacia en receptores de trasplante de riñón (población ITT)

Parámetro	Letermovir N=289	Valganciclovir N=297
Enfermedad por CMV* hasta la semana 52, n (%)	30 (10,4)	35 (11,8)
Síndrome por CMV, n (%)	24 (8,3)	34 (11,4)
Enfermedad por CMV en órgano, n (%)	6 (2,1)	1 (0,3)
Diferencia entre tratamientos ajustada al estrato (Letermovir-Valganciclovir)† Diferencia (IC95%)	-1,4 (-6,5 a 3,8) ‡	

* Casos de enfermedad por CMV confirmados por un comité de adjudicación independiente.

† Los IC del 95% para las diferencias entre tratamientos en cuanto al porcentaje de respuesta se calcularon utilizando el método de Mantel-Haenszel ajustado a los estratos con la diferencia ponderada según la media armónica del tamaño de muestra en cada grupo dentro de cada estrato (uso/no uso de inmunoterapia antilinfocítica altamente citolítica durante la inducción).

‡ En base a un margen de no inferioridad del 10%, letermovir no es inferior a valganciclovir.

Criterio adoptado para los valores desconocidos: método de Fracaso Observados (OF). Con el método OF, no se consideró fracaso a los pacientes que interrumpieron el estudio de forma prematura por cualquier motivo.

Nota: a los pacientes aleatorizados al grupo de letermovir se les administró aciclovir para la profilaxis del virus del herpes simple y del virus de varicela zóster. A los pacientes aleatorizados al grupo de valganciclovir se le administró un placebo de aciclovir.

N=número de pacientes en cada grupo de tratamiento.

n (%)=Número (porcentaje) de pacientes en cada subcategoría.

Los resultados para las variables principales secundarias se detallan en las tablas 2 y 3, así como la figura 1 con el Kaplan-Meier del tiempo hasta la infección por CMV hasta la semana 52.

Tabla 2. Resultados de la variable secundaria de incidencia de infección por CMV hasta la semana 28 después del trasplante (población ITT)

Parámetro	Letermovir N=289	Valganciclovir N=297
Fallos	0 (0,0)	5 (1,7)
Enfermedad por CMV ^a hasta la semana 28	0 (0,0)	5 (1,7)
Síndrome por CMV	0 (0,0)	5 (1,7)
Enfermedad por CMV en órgano	0 (0,0)	0 (0,0)
Diferencia entre tratamientos ajustada al estrato (Letermovir-Valganciclovir) ^b Diferencia (IC95%)	-1,7 (-3,4 a 0,1)	

Enfoque para el manejo de valores faltantes: Enfoque de Fallo Observado (OF). Con el enfoque OF, los participantes que abandonan prematuramente el estudio por cualquier motivo no se consideran fracaso.

a Casos de enfermedad por CMV confirmados por un comité de adjudicación independiente.

b Los intervalos de confianza del 95% (IC) para las diferencias de tratamiento en el porcentaje de respuesta se calcularon utilizando el método de Mantel-Haenszel ajustado por estrato, con la diferencia ponderada por la media armónica del tamaño de la muestra por brazo para cada estrato (uso/no uso de inmunoterapia anti-linfocítica altamente citolítica durante la inducción).

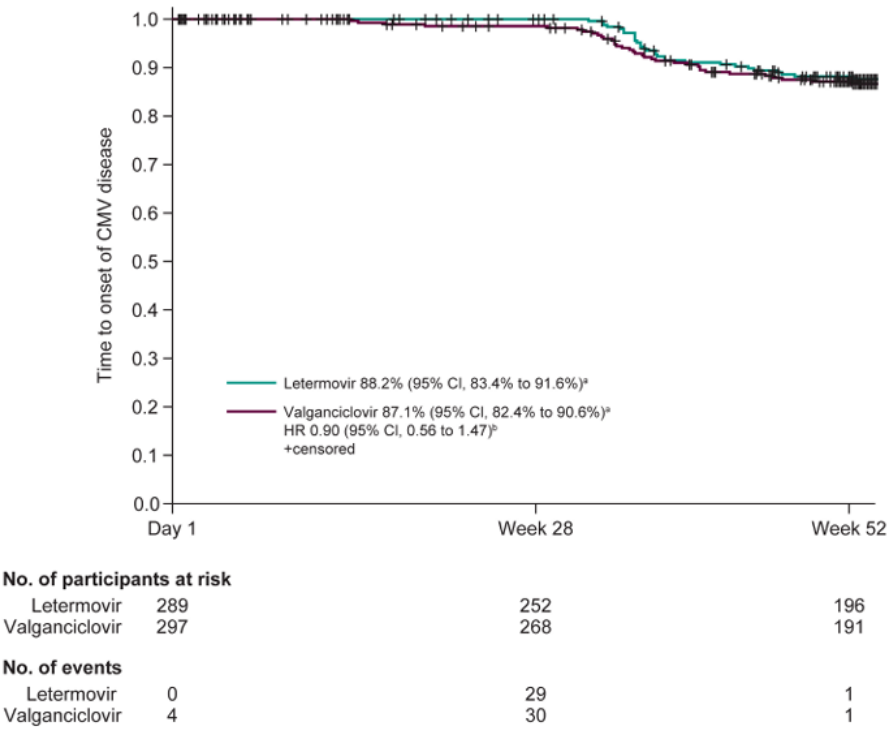
Nota: Letermovir se administra de forma concomitante con aciclovir. Valganciclovir se administra concomitantemente con un placebo para el aciclovir

Tabla 3. Resultados de la variable secundaria de tiempo hasta infección por CMV hasta la semana 52 después del trasplante (población ITT)

Tratamiento	N	Número de Eventos (%)	Días-Persona	Tasa de Eventos/100 Días-Persona	Tiempo Medio (días) a Enfermedad por CMV ^a (IC95%) ^b	Tasa Libre de Enfermedad por CMV ^a en la Semana 52 Post-Trasplante % (IC95%) ^b	
Letermovir	289	30 (10,4)	91532,0	0,0	NR (NR, NR)	88,2 (83,4 a 91,6)	
Valganciclovir	297	35 (11,8)	96402,0	0,0	NR (NR, NR)	87,1 (82,4 a 90,6)	
Comparación						HR (IC95%) ^c	p-valor ^d
Letermovir vs. Valganciclovir						0,90 (0,56 a 1,47)	0,6802

^a Casos de enfermedad por CMV confirmados por un comité de adjudicación independiente.
^b De método límite-producto (Kaplan-Meier) para datos censurados.
^c Basado en el modelo de regresión de Cox con el método de Efron para el manejo de empates con el tratamiento como covariable estratificada por estrato (uso / no uso de inmunoterapia anti-linfocítica altamente citolítica). Ratio de riesgo < 1 favorece al brazo Letermovir (200 días Letermovir).
^d Valor-p de dos colas basado en la prueba de rango logarítmico estratificado por estrato (uso / no uso de inmunoterapia anti-linfocítica altamente citolítica).
 NR = No alcanzado.
 Nota: Letermovir se administra conjuntamente con aciclovir. Valganciclovir se administra conjuntamente con un placebo de aciclovir.

Figura 1. Kaplan-Meier del tiempo hasta infección por CMV hasta la semana 52 después del trasplante



CMV indicates cytomegalovirus; HR, hazard ratio.
^aFrom product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. Data were censored at the time of last assessment.
^bBased on Cox regression model with Efron's method of tie handling with study regimen as a covariate stratified by use/non-use of lymphocyte-depleting induction immunosuppression. Hazard ratio <1 favors the letermovir group.
 All participants in the letermovir group received acyclovir for prophylaxis of herpes simplex and varicella-zoster virus.

En relación con la calidad de vida, el estudio observó que las puntuaciones iniciales en la escala visual analógica EQ-5D fueron similares para los grupos de letermovir y valganciclovir. A lo largo del estudio, ambas puntuaciones medias mejoraron desde el inicio hasta la semana 52 después del trasplante y en la visita por enfermedad de CMV o discontinuación temprana, con mejoras comparables en ambos grupos.

Para el cuestionario SF-36, las puntuaciones medias iniciales también fueron similares en ambos grupos. Se observaron mejoras en las puntuaciones medias en los 8 dominios y 2 componentes desde el inicio hasta la semana 52 post-trasplante. Las mejoras medias en los dominios de vitalidad, dolor corporal y rol emocional fueron ligeramente superiores en el grupo de letermovir en comparación con el grupo de valganciclovir. Sin embargo, para todos los demás dominios y las dos puntuaciones de componentes, las mejoras fueron comparables entre los grupos.

Asimismo, la eficacia fue comparable entre todos los subgrupos estudiados, incluyendo sexo, edad, raza, región geográfica y el uso o no de inmunoterapia antilinfocítica altamente citolítica durante la inducción.

Se realizaron análisis de resistencia hasta la semana 52 tras el trasplante utilizando muestras de los participantes recogidas antes de comenzar el tratamiento contra el CMV o en aquellos con enfermedad de CMV, ya sea sospechada o confirmada. No se detectaron sustituciones asociadas a la resistencia en ninguno de los participantes del grupo tratado con letermovir (sustituciones asociadas a resistencia en letermovir: pUL51, pUL56, pUL89). En contraste, el 12,1% de los participantes en el grupo tratado con valganciclovir mostraron sustituciones asociadas a resistencia a este medicamento (sustituciones asociadas a resistencia en valganciclovir: pUL54, pUL97). Además, en el grupo de valganciclovir, cuatro participantes presentaron nuevas sustituciones asociadas a la resistencia identificadas en visitas subsiguientes a la detección de la enfermedad de CMV: uno a los 6 días, dos al mes, y otro a los cuatro meses de la visita en la que se identificó la enfermedad de CMV.

Seguridad ^{20,21,22}

Los datos de seguridad de letermovir se obtuvieron principalmente de dos estudios clínicos. El primero, el estudio P002, fue el estudio pivotal que respaldó la autorización de letermovir para la indicación descrita en este informe de posicionamiento terapéutico. Este estudio se centró en la profilaxis de la enfermedad por CMV en receptores de trasplante renal seronegativos que recibieron un riñón de un donante seropositivo.

El segundo estudio, el MK-8228-P040, es un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Este estudio evaluó la seguridad y eficacia de extender la profilaxis con letermovir de 100 a 200 días después del trasplante en receptores seropositivos al CMV (R+) de un trasplante alogénico de HSCT. El objetivo de este estudio fue determinar si alargar el periodo de profilaxis podría ofrecer beneficios adicionales en términos de prevención de la enfermedad por CMV en este grupo de alto riesgo, sin incrementar significativamente los riesgos de EA.

Ambos estudios proporcionan una base de datos robusta que permite evaluar no solo la eficacia sino también el perfil de seguridad de letermovir en diferentes contextos de trasplante, lo que es crucial para entender el balance entre beneficios y riesgos del medicamento en diferentes poblaciones de pacientes.

En el estudio P002, un total de 292 participantes recibieron al menos una dosis de letermovir por cualquier vía. La duración media de exposición a letermovir (por cualquier vía de exposición) fue más larga en comparación con valganciclovir (175,6 días vs. 160,7 días).

La proporción de participantes con una adherencia menor al 90% fue menor en el grupo de letermovir (<2%) en comparación con el grupo de valganciclovir (>20%).

En el estudio P002, la comparación de la tasa general de EA entre los grupos tratados con letermovir y valganciclovir hasta las 28 semanas después del trasplante mostró que eran generalmente comparables, con algunas diferencias en cuanto a EA relacionados con el medicamento y la discontinuación del estudio debido a estos EA.

Específicamente, la diferencia en la tasa de EA relacionados con el medicamento fue de -15,2% (IC95%: -22,2 a -8,0) a favor de letermovir, y la tasa de discontinuación de la intervención del estudio por EA fue -9,4% (IC95%: -14,1 a -4,9), también a favor de letermovir. Dentro de estos EA relacionados con el medicamento, la diferencia para aquellos que llevaron a la discontinuación del tratamiento fue de -6,0% (IC95% de -10,1 a -2,4), indicando que menos pacientes en el grupo de letermovir interrumpieron el tratamiento debido a EA comparado con el grupo de valganciclovir.

Estas diferencias se atribuyen principalmente a una menor incidencia de leucopenia y neutropenia relacionadas con el medicamento en el grupo de letermovir. Hasta la semana 28 después del trasplante, la leucopenia se presentó en el 11,3% de los pacientes en el grupo de letermovir comparado con el 37,0% en el grupo de valganciclovir; la neutropenia afectó al 2,7% de los pacientes en el grupo de letermovir frente al 16,5% en el grupo de valganciclovir. No se reportaron cambios notables en la incidencia de leucopenia o neutropenia hasta la semana 52 después del trasplante, indicando que estas diferencias se mantuvieron estables a lo largo del tiempo observado.

Los EA más comúnmente notificados (incidencia >10%) en el grupo de letermovir fueron: diarrea (31,5%), temblor (18,2%), infección del tracto urinario (14,0%), edema periférico (13,4%), hipomagnesemia (12,7%), leucopenia (11,3%), hipertensión (11,3%), hipofosfatemia (10,3%) y aumento de la creatinina en sangre (10,3%). Aparte de la leucopenia y, en menor medida, la neutropenia, los EA relacionados con el medicamento se observaron a tasas similares en ambos brazos del estudio.

En el estudio P002, la proporción de participantes que experimentaron EA graves (SAE) hasta la semana 28 post-trasplante fue similar entre el grupo letermovir (36,3%) y el grupo de valganciclovir (38,0%), lo que indica un perfil de seguridad comparable entre los dos tratamientos en términos de EA graves.

Los SAE más frecuentes en el grupo letermovir incluyeron fiebre, infección del tracto urinario, aumento de la creatinina en sangre, lesión renal aguda y linfocite, cada uno con una incidencia superior al 2%. En el grupo de valganciclovir, los SAE más comunes fueron leucopenia, diarrea, rechazo del trasplante, infección por CMV, infección del tracto urinario y lesión renal aguda, también con incidencias superiores al 2%.

En cuanto a los EA graves relacionados con el medicamento, aparte de los trastornos del sistema sanguíneo y linfático, fueron infrecuentes y se reportaron tasas similares en ambos grupos.

Hasta la semana 52 post-trasplante, se reportaron un total de cinco muertes debido a EA. En el grupo de letermovir, tres muertes fueron causadas por sepsis bacteriana, choque séptico y embolia pulmonar. En el grupo de valganciclovir, las causas fueron paro cardio-respiratorio y fallo respiratorio. Adicionalmente, una muerte adicional en el grupo de valganciclovir debido a COVID-19 no fue notificada como un EA. Después de la última visita del estudio, se reportaron dos muertes adicionales en el grupo letermovir, una por trastorno linfoproliferativo post-trasplante y otra por paro cardio-respiratorio.

Ninguna de estas muertes fue considerada por los investigadores como relacionada con la intervención del estudio, lo que sugiere que las circunstancias de los fallecimientos estaban más asociadas con condiciones subyacentes o complicaciones no vinculadas directamente a los tratamientos estudiados.

Discusión

La infección por CMV representa una de las complicaciones infecciosas más significativas en pacientes trasplantados renalmente, particularmente en aquellos seronegativos que reciben órganos de donantes seropositivos (R-/D+). La dinámica del CMV afecta la morbilidad y la supervivencia del paciente. Los medicamentos fármacos empleados, que tienen como objetivo suprimir el sistema inmune del paciente para evitar el rechazo del injerto, tienen como consecuencia un aumento del riesgo de sufrir infecciones y neoplasias ²³.

Las infecciones se producen fundamentalmente por patógenos oportunistas. Los patógenos oportunistas son microorganismos inofensivos en condiciones normales pero que pueden causar enfermedades si las defensas inmunitarias

del organismo están disminuidas. Estas infecciones pueden ser bacterianas, fúngicas, de protozoos y virales entre las que se incluye el CMV.

Con el fin de evitar complicaciones como las infecciones que puedan llevar al fracaso del injerto, se debe realizar un cribado tanto del donante como el receptor. En la gran mayoría de los casos, algunas infecciones como la del CMV está presente de forma latente en el donante y, por ello, puede transmitirse al receptor. El cribado también permite observar qué infecciones latentes tiene el receptor y así, estar alerta ante una posible reactivación ²⁴.

Las opciones terapéuticas farmacológicas para la profilaxis del CMV en pacientes sometidos a trasplante renal incluyen antivirales administrados para prevenir la activación del virus en pacientes de alto riesgo, especialmente aquellos con incompatibilidad serológica entre el donante y el receptor, como los receptores seronegativos de un donante seropositivo (R-/D+). Las opciones más comunes son las siguientes:

- Valganciclovir: Es el agente más utilizado para la profilaxis del CMV en trasplante renal, siendo un profármaco del ganciclovir con buena biodisponibilidad oral. La dosificación suele ajustarse según la función renal del paciente.
- Ganciclovir: Anteriormente, el ganciclovir IV era la opción estándar para la profilaxis del CMV. Aunque efectivo, su uso estaba limitado por la necesidad de administración intravenosa y por sus EA, como la neutropenia.
- Aciclovir y Valaciclovir: Estos medicamentos pueden utilizarse en dosis altas para la profilaxis del CMV, aunque son menos eficaces que el ganciclovir y el valganciclovir para este virus en particular. Sin embargo, pueden ser útiles en la prevención de otros virus herpes, como el herpes simple.
- Letemovir: Autorizado más recientemente y objeto de este informe de posicionamiento terapéutico, ofrece una opción para la profilaxis del CMV en pacientes que han recibido un trasplante renal. Este medicamento actúa inhibiendo una proteína viral esencial para la replicación del CMV y tiene un perfil de seguridad potencialmente más favorable que el ganciclovir y el valganciclovir.

El estudio P002, de fase 3, fue diseñado para evaluar tanto la eficacia como la seguridad de letermovir en la profilaxis de la enfermedad por CMV en adultos CMV-seronegativos que han recibido un trasplante de riñón de un donante CMV-seropositivo [D+/R-]. Letemovir se administró en combinación con aciclovir durante 28 semanas, con un seguimiento total de 52 semanas, y se comparó con valganciclovir + placebo de aciclovir. La aleatorización de los participantes se estratificó según si recibían o no una terapia de inducción con agentes linfocíticos altamente citotóxicos durante la inducción del trasplante. Esta estratificación ayudaba a asegurar que las comparaciones entre los grupos de tratamiento fueran equitativas respecto a este factor, que podría influir en los resultados relacionados con la inmunidad y el riesgo de infección por CMV.

El objetivo del estudio fue probar la hipótesis principal de que letermovir no es inferior a valganciclovir en la prevención de la enfermedad por CMV hasta 52 semanas después del trasplante. Se evaluó la diferencia en la incidencia de CMV entre los dos grupos de tratamiento, utilizando el método de Mantel-Haenszel ajustado por estratos, que consideró el uso o no de terapias anti-linfocíticas altamente citotóxicas. La conclusión de no inferioridad de letermovir se estableció si el límite superior del IC95% para esta diferencia no superaba 0,10. El análisis principal se ajustó por los mismos estratos usados en la aleatorización, conforme a las pautas recomendadas.

La justificación del margen de no inferioridad del 10% se basa en dos estudios históricos clave referenciados por el Titular de la autorización de comercialización (TAC): Humar et al. 2010 ²⁵ y Lowance et al. 1999 ²⁶.

En el estudio de Humar et al., se evaluó la eficacia y seguridad de extender la profilaxis con valganciclovir de 100 a 200 días en receptores de trasplante renal de alto riesgo (D+/R-). Los resultados mostraron una reducción significativa en la incidencia de enfermedad por CMV y viremia CMV en el grupo de 200 días comparado con el de 100 días hasta los 12 meses post-trasplante. Específicamente, un menor porcentaje de pacientes en el grupo de 200 días desarrolló

enfermedad por CMV confirmada hasta el mes 12 después del trasplante (16,1% vs. 36,8%; $p < 0,0001$). Además, no se observaron diferencias significativas en las tasas de rechazo agudo comprobado por biopsia entre ambos grupos. Los EA fueron similares en ambos grupos, siendo en su mayoría de intensidad leve a moderada y no relacionados con el medicamento del estudio. En conclusión, prolongar la profilaxis con valganciclovir hasta los 200 días reduce significativamente la incidencia de enfermedad y viremia por CMV hasta un año después del trasplante, sin incrementar preocupaciones significativas de seguridad. Se estima que tratar aproximadamente a 5 pacientes con esta estrategia extendida previene un caso adicional de enfermedad por CMV durante este periodo. La variable principal final fue la incidencia de enfermedad por CMV, que fue definida de manera similar como en el ensayo de letermovir.

Pueden surgir preocupaciones sobre si el margen establecido es suficientemente conservador, considerando las tendencias seculares en los resultados, posibles variaciones en la población estudiada, la inmunosupresión subyacente, o la definición de la variable principal del estudio. Sin embargo, es importante destacar que la diferencia en el efecto observado entre los grupos en el ensayo de Humar ocurre a pesar de que los pacientes de ambos grupos recibieron tratamiento con valganciclovir durante los primeros 100 días.

El estudio de Lowance et al. asignó aleatoriamente a 616 receptores de trasplante renal, incluyendo 208 seronegativos de donantes seropositivos y 408 seropositivos, para recibir 2 g de valaciclovir o un placebo oral cuatro veces al día durante 90 días post-trasplante. La dosificación se ajustó según la función renal de cada paciente. La variable principal fue la incidencia de enfermedad por CMV confirmada en laboratorio durante los primeros seis meses después del trasplante.

Los resultados del estudio demostraron que el tratamiento con valaciclovir tanto disminuyó la incidencia como retrasó el inicio de la enfermedad por CMV en receptores seronegativos ($P < 0,001$) y seropositivos ($P = 0,03$). A los 90 días post-trasplante, la incidencia de enfermedad por CMV era del 45% en los pacientes seronegativos tratados con placebo, comparado con solo el 3% en aquellos tratados con valaciclovir. En los seropositivos, las incidencias fueron del 6% con placebo y 0% con valaciclovir. A los seis meses, estos valores fueron del 45% y 16% respectivamente para los seronegativos, y del 6% y 1% para los seropositivos. Además, en el grupo seronegativo, la tasa de rechazo agudo del injerto confirmado por biopsia a los seis meses fue significativamente menor en los tratados con valaciclovir (26%) en comparación con los que recibieron placebo (52%, $P = 0,001$). El uso de valaciclovir también redujo la viremia y viruria por CMV, la enfermedad por herpes simple y el uso de recursos médicos hospitalarios. Aunque las alucinaciones y la confusión fueron más comunes con valaciclovir, estos EA no fueron graves ni limitaron el tratamiento. Las tasas de otros EA fueron similares entre los grupos.

Basado en el estudio de Lowance et al., se puede deducir que un margen del 10% es considerablemente conservador. Aunque este estudio data de la década de 1990, su relevancia persiste al demostrar los resultados de un grupo tratado con placebo respecto al riesgo de enfermedad por CMV. Generalmente, se reconoce que una dosis alta de valaciclovir no supera en eficacia al valganciclovir. Por ello, es plausible afirmar que la eficacia de valganciclovir es notable en los primeros 100 días, periodo en el cual los pacientes de ambos grupos en el estudio de Humar recibieron medicación activa. Además, existe un consenso de que la dosis de aciclovir usada en el grupo del estudio de letermovir no es suficientemente potente para tener un efecto anti-CMV significativo. En base a estos datos, se concluye que un margen de no inferioridad del 10% es adecuadamente conservador para afirmar la eficacia indirecta de letermovir comparada con la ausencia de tratamiento en la prevención de la enfermedad por CMV en receptores seronegativos.

Los criterios de inclusión y exclusión del estudio P002 aseguran que la muestra sea representativa del grupo objetivo para el que se evalúa letermovir. Se seleccionaron pacientes seronegativos al CMV que recibieron un trasplante de un donante seropositivo, dado que este subgrupo está en alto riesgo de desarrollar enfermedad por CMV por su falta de inmunidad previa, siendo este precisamente el grupo objetivo de la profilaxis con letermovir.

La selección rigurosa, basada en el estatus serológico documentado dentro de los 90 días previos a la aleatorización, asegura la precisión y relevancia de la muestra. El carácter multicéntrico del estudio contribuye a la diversidad de la población estudiada y permite una extrapolación más amplia de los resultados a pacientes similares en riesgo.

Se incluyeron adultos de 18 años o más, con una distribución equitativa de géneros, reflejando así la demografía general de pacientes de trasplante renal. Sin embargo, la falta de detalles sobre la gestión de comorbilidades podría restringir la aplicabilidad de los resultados a todos los pacientes en la práctica clínica, especialmente aquellos con historiales de múltiples trasplantes o complicaciones médicas graves.

En resumen, estos aspectos fortalecen la representatividad de la muestra del estudio respecto al grupo para el cual letermovir está indicado, enfocándose en un grupo específico de alto riesgo que coincide con la población objetivo de la terapia.

El estudio P002, a pesar de ser un ensayo doble ciego, presenta ciertas limitaciones. Una de ellas es la posible identificación del tratamiento asignado por los investigadores, dado que la citopenia es un EA frecuente con valganciclovir y podría indicar a qué tratamiento estaban asignados los participantes. Además, en el grupo tratado con letermovir se utilizó aciclovir como profilaxis contra infecciones por Herpes Simple y Varicela-Zoster, mientras que en el grupo de valganciclovir no se administró debido a su efectividad intrínseca contra estas infecciones. Esto podría sesgar la evaluación de la eficacia específica de letermovir frente a CMV, ya que el aciclovir no actúa contra el CMV, pero la diferencia en la profilaxis podría afectar la salud general y la respuesta inmune de los pacientes.

Otra limitación es la posible falta de generalización de los resultados a todos los pacientes seronegativos para CMV que reciben órganos de donantes seropositivos, debido a la exclusión de pacientes con ciertas condiciones médicas y tratamientos previos, como trasplantes de otros órganos sólidos o células madre hematopoyéticas, y aquellos con función renal severamente comprometida.

Aunque el seguimiento hasta la semana 52 proporciona datos significativos sobre la eficacia a largo plazo y la seguridad, puede ser insuficiente para captar EA tardíos o complicaciones a muy largo plazo después del tratamiento profiláctico.

Finalmente, las variables secundarias cubren una gama amplia de resultados que podrían no haber sido completamente explorados o detallados en el resumen del estudio, limitando así la comprensión del impacto total del tratamiento en la calidad de vida y otros aspectos de la salud de los pacientes.

De acuerdo a los resultados del estudio P002, letermovir demuestra beneficios clínicos significativos como agente antiviral, particularmente en la prevención de la enfermedad por CMV en poblaciones de alto riesgo, como los receptores de trasplantes renales. Es eficaz para prevenir la enfermedad activa por CMV en receptores seronegativos de trasplantes renales que reciben riñones de donantes seropositivos, lo cual es crucial debido a que la infección por CMV puede provocar complicaciones severas, como la pérdida del injerto, otras infecciones oportunistas y un aumento en la mortalidad.

Al impedir la activación del CMV, letermovir contribuye a la reducción de la morbilidad asociada a esta infección, la cual puede manifestarse en síntomas como fiebre, fatiga y, en casos más severos, afectación de órganos como el hígado, los pulmones y el tracto gastrointestinal. Además, al prevenir la infección, letermovir disminuye la necesidad de recurrir a tratamientos antivirales más agresivos, que suelen asociarse a EA importantes.

La prevención de la enfermedad por CMV con letermovir también puede mejorar significativamente la calidad de vida post-trasplante de los pacientes, evitando las complicaciones y hospitalizaciones relacionadas con la infección. Además, letermovir tiene generalmente un perfil de seguridad favorable, especialmente en comparación con otros antivirales utilizados para tratar o prevenir el CMV, que pueden estar asociados a EA más graves.

En el estudio de fase 3 P002, al comparar letermovir con valganciclovir, se demostró que letermovir no es inferior a valganciclovir en la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes de trasplante renal hasta la semana 52 post-

trasplante. Los resultados mostraron tasas de fracaso de 10,4% en el grupo de letermovir frente a 11,8% en el de valganciclovir (diferencia de tratamiento -1,4, IC95%: -6,5, 3,8). En el análisis principal, los datos faltantes se imputaron como no considerados fracasos bajo el enfoque de fracasos observados. Adicionalmente, se realizó un análisis de sensibilidad con una imputación de fallos (no completador = fracaso), donde tanto la baja frecuencia de fallos reales en ambos grupos como la alta cantidad de datos faltantes influyen considerablemente en ambos métodos.

Un análisis de punto crítico exploró la desviación de la suposición de datos faltantes completamente al azar que cambiaría la conclusión del estudio, y las características demográficas y de enfermedad de base confirmaron la robustez del análisis primario de no inferioridad.

El tiempo hasta la aparición de la enfermedad por CMV fue comparable entre los grupos de letermovir y valganciclovir hasta la semana 52 post-trasplante. La mayoría de los casos de enfermedad por CMV se presentaron después de la finalización del tratamiento, con una proporción de enfermedad por CMV a las 28 semanas post-trasplante de 0 vs. 5 participantes en los brazos letermovir y valganciclovir, respectivamente, utilizando el enfoque de fracasos observados.

Además, se observó que la proporción de participantes con ADNemia de CMV cuantificable era menor en el grupo letermovir en comparación con el grupo valganciclovir hasta la semana 28 y se mantuvo ligeramente menor hasta la semana 52 post-trasplante, respaldando así la eficacia de letermovir como profilaxis en este estudio.

La incidencia de la enfermedad por CMV por grupo de intervención hasta la semana 52 post-trasplante fue generalmente comparable entre los subgrupos definidos por sexo, edad, raza, región geográfica y terapia de inducción.

Se realizaron pruebas de resistencia viral en muestras de participantes antes del inicio del tratamiento contra el CMV, así como en aquellos casos donde se sospechaba o confirmaba la enfermedad por CMV. No se detectaron sustituciones asociadas a resistencia a letermovir con una frecuencia de $\geq 5\%$ en los participantes tratados con letermovir que presentaron enfermedad por CMV o discontinuación temprana con viremia ($n=52$). Además, la coadministración de aciclovir con letermovir no se considera probable que contribuya a resistencia cruzada con valganciclovir. La dosis de aciclovir utilizada está por debajo del nivel de concentración efectiva 50 (EC50) necesario para impactar el CMV y, por lo tanto, no se espera que ejerza presión selectiva sobre el virus que induzca mutantes de escape.

Además, letermovir demostró ser efectivo en suprimir la replicación del CMV durante el período de profilaxis, minimizando así la posibilidad de que se seleccione resistencia al aciclovir y cualquier resistencia cruzada potencial con valganciclovir. Por consiguiente, la combinación de letermovir y aciclovir probablemente no afecte las opciones de tratamiento efectivo en caso de fallo de la profilaxis.

En cuanto al perfil de seguridad, las tasas generales de EA hasta las 28 semanas post-trasplante fueron similares entre los grupos tratados con letermovir y valganciclovir. Sin embargo, hubo menos discontinuaciones del estudio y EA relacionados con el medicamento en el grupo letermovir en comparación con el grupo valganciclovir. Esta diferencia se atribuye principalmente a una menor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo letermovir, EA conocidos asociados a valganciclovir.

Durante el seguimiento hasta la semana 52 post-trasplante, se registraron un total de 5 muertes (3 en el grupo letermovir y 2 en el grupo valganciclovir) atribuidas a un EA. Adicionalmente, se informó de una muerte adicional en el grupo valganciclovir debido a COVID-19, que no fue catalogada como un EA. Posterior a la última visita del estudio, se reportaron 2 muertes adicionales en el grupo letermovir. No obstante, ninguna de estas muertes parece estar relacionada con la intervención del estudio.

Las tasas de rechazo del injerto renal también fueron comparables entre ambos grupos, con un 5,9% (IC95%: 3,5 a 9,3) en el grupo letermovir y un 6,1% (3,6 a 9,4) en el grupo valganciclovir hasta la semana 28. Hasta la semana 52, las tasas fueron de 8,0% (5,1 a 11,7) en el grupo letermovir y 6,7% (4,2 a 10,2) en el grupo valganciclovir, demostrando un perfil de rechazo similar entre ambos tratamientos.

Keyzer et al realizaron una revisión sobre la efectividad y biodisponibilidad de los principales fármacos usados en la profilaxis del CMV: valganciclovir, valaciclovir y ganciclovir. Encontraron que el ganciclovir oral disminuye significativamente el riesgo de infección en trasplantados. Observaron que el aciclovir es menos efectivo que el ganciclovir en pacientes D+/R-. Además, identificaron que un periodo de profilaxis de 3-6 meses es el más eficaz. Señalaron que el principal desafío es la infección tardía por CMV, que puede aparecer tras finalizar el tratamiento, sugiriendo que extender la profilaxis a seis meses podría ser una estrategia efectiva para reducir este riesgo ²⁷.

En una revisión sistemática liderada por Torres-Madriz, G. et al, se compararon varios medicamentos utilizados en la profilaxis contra la infección por CMV en trasplantados. El estudio incluyó a 321 pacientes, de los cuales el 70% eran receptores de trasplante renal, y comparó la eficacia de valganciclovir oral con ganciclovir intravenoso, mostrando cargas virales similares entre ambos tratamientos del día 21 al 49. Además, evaluaron valganciclovir oral 900 mg cada 24 horas versus ganciclovir oral 1000 mg cada 8 horas en 334 pacientes D+/R-, encontrando resultados comparables en la prevención de la infección por CMV tras 6 y 12 meses. Observaron que usar ganciclovir IV por 28 días redujo la incidencia de la infección en los primeros 120 días. Sobre la duración de la profilaxis, identificaron que extenderla a 24 semanas disminuía un 24% la incidencia de infección. No hallaron diferencias significativas en la eficacia entre dosis de 1000 mg y 450 mg de ganciclovir ²⁸.

En un ensayo clínico aleatorizado dirigido por Asberg, A, se comparó la eficacia del valganciclovir oral frente al ganciclovir IV en el tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados renales. El estudio incluyó 321 pacientes, tratando a 164 con valganciclovir y 157 con ganciclovir. El régimen consistió en 900 mg de valganciclovir oral durante 28 días y 5 mg/kg de ganciclovir IV durante 21 días. A los 21 días, la erradicación del CMV fue del 45,1% en el grupo de valganciclovir y del 48,4% en el de ganciclovir. A los 49 días, estos porcentajes aumentaron a 67,1% y 70,1% respectivamente. Las diferencias entre ambos tratamientos no fueron estadísticamente significativas, lo que llevó a la conclusión de que ambos fármacos son igualmente eficaces para tratar la infección por CMV en este grupo de pacientes ²⁹.

En un estudio de cohortes dirigido por Len, O. et al, se evaluó la eficacia del valganciclovir oral, el ganciclovir IV, y su combinación en la profilaxis de la infección por CMV en pacientes con trasplante de órgano sólido. El estudio analizó 376 historiales clínicos: 170 pacientes recibieron ganciclovir IV a 5mg/kg cada 12 horas, 112 fueron tratados con valganciclovir oral 900mg cada 12 horas, y 170 con una combinación de ambos. Los pacientes fueron seguidos durante 2 años para evaluar la efectividad del tratamiento. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de curación entre los grupos, con una efectividad del 84,5% para valganciclovir y del 90% para la terapia combinada. Los tratamientos duraron 15 días para ganciclovir IV, 21 días para valganciclovir oral y 20 días para la combinación. El estudio concluye que el valganciclovir oral, al no requerir hospitalización, es una opción efectiva y práctica para la profilaxis de CMV en esta población ³⁰.

Actualmente, en España, un consenso liderado por Amenábar, J.J. y el grupo Prometeo establece las directrices para la prevención y tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados renales, adoptado ampliamente en los hospitales españoles. Este consenso recomienda usar valganciclovir 900 mg cada 12 horas, ajustado según el filtrado glomerular, para la profilaxis. Para casos graves en adultos y en pediatría, se sugiere comenzar con ganciclovir IV a 5 mg/kg cada 12 horas, también ajustado al filtrado glomerular. La duración del tratamiento debe ser de al menos tres semanas, extendiéndose hasta que la carga viral se reduzca a menos de 500 copias/ml. Tras concluir el tratamiento, es necesario monitorizar la replicación viral semanalmente en dos ocasiones o iniciar una profilaxis secundaria de uno a tres meses. En casos de infección asintomática activa, se trata con valganciclovir 450-900 mg cada 12 horas, ajustado por filtrado glomerular, siguiendo la misma duración y controles mencionados ³¹.

Un consenso internacional sobre el manejo de la infección por CMV en pacientes trasplantados de órganos sólidos ha sido descrito por Kotton, C.N. et al. Para trasplantados renales D+/R- de alto riesgo, se recomienda una profilaxis de 6 meses, y un mínimo de 3 meses. En pacientes de riesgo intermedio (D+R+ o D-R+), se aconseja una profilaxis de 3 meses

con valganciclovir. Para aquellos de bajo riesgo (D-R-), se recomienda solamente la monitorización de la carga viral, evitando la profilaxis secundaria debido a la toxicidad del tratamiento. Tanto valganciclovir oral como ganciclovir IV ofrecen protección similar, con la ventaja de que valganciclovir oral no requiere hospitalización. La dosificación de estos fármacos debe ajustarse según el filtrado glomerular del paciente y monitorearse regularmente para detectar cualquier mejora en la función renal. Se sugiere iniciar con dosis de valganciclovir 900 mg cada 12 horas o ganciclovir 5 mg/kg cada 12 horas. Valganciclovir es preferible para pacientes con función renal normal y CMV moderado. La duración del tratamiento debe personalizarse según la carga viral de CMV en sangre ¹⁶.

Conclusión

En ausencia de profilaxis, la infección por CMV representa la complicación viral más significativa tras el trasplante renal, causando una alta tasa de morbilidad y mortalidad entre los receptores del trasplante. Esto se debe tanto a los efectos directos como indirectos del virus, incluyendo el rechazo del injerto. Tradicionalmente, la profilaxis contra el CMV en receptores de trasplante renal se realiza con valganciclovir, un profármaco del ganciclovir que se administra oralmente. Sin esta profilaxis, la incidencia de la enfermedad por CMV en receptores D+/R- puede superar el 50% durante los primeros 12 meses post-trasplante.

Recientemente, se ha autorizado el uso de letermovir para la profilaxis de la enfermedad por CMV en adultos seronegativos que han recibido un riñón de un donante seropositivo. Los datos del estudio pivotal que respaldan esta autorización indican que, a las 52 semanas de seguimiento post-trasplante, la incidencia de la enfermedad por CMV fue del 10,4% en el grupo tratado con letermovir, en comparación con el 11,8% en el grupo tratado con valganciclovir. La diferencia ajustada entre ambos tratamientos fue de -1,4%, con un IC95% que va de -6,5 a 3,8. Estos resultados confirmaron la hipótesis de que letermovir no es inferior a valganciclovir, dado que el límite superior del intervalo de confianza se mantuvo por debajo del umbral del 10% establecido para la no inferioridad.

El estudio evaluó además el perfil de tolerancia del letermovir, evidenciando un riesgo menor de leucopenia y neutropenia, ambos factores de riesgo para infecciones por CMV y otros patógenos, en comparación con el valganciclovir. Asimismo, letermovir demostró una menor tendencia a desarrollar resistencia y no muestra resistencia cruzada con otros antivirales anti-CMV, lo que puede ser crucial en contextos de tratamientos prolongados o repetidos, especialmente en entornos con alto riesgo de resistencia.

Estos hallazgos sugieren que letermovir ofrece un perfil de seguridad más favorable en la reducción de ciertos EA hematológicos, aspecto fundamental en la gestión de pacientes inmunocomprometidos, como los receptores de trasplantes.

Si bien letermovir presenta ventajas en términos de seguridad y resistencia, no se considera superior en otros aspectos frente al valganciclovir u otros antivirales, especialmente en eficacia. La elección del medicamento debe basarse en el perfil clínico individual del paciente. Factores como el historial de tolerancia a medicamentos son cruciales; aquellos pacientes que han experimentado problemas con otros antivirales podrían beneficiarse particularmente de letermovir. Además, en situaciones donde la resistencia a otros antivirales sea un problema, letermovir representa una alternativa preferente.

En conclusión, letermovir ha demostrado ser no inferior a valganciclovir en la profilaxis del CMV en receptores de trasplante renal [D+/R-], presentando ventajas en cuanto a tolerabilidad y menor riesgo de resistencia. Por ello, letermovir se considera una opción de tratamiento preferente entre las disponibles.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad y, la Asociación han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Letermovir	Ganciclovir	Valganciclovir
Presentación	Comprimidos recubiertos con película (240 mg y 480 mg) Concentrado para solución para perfusión (240 mg y 480 mg)	500 mg polvo concentrado para solución de perfusión	450 mg comprimidos recubiertos con película
Posología	Un comprimido de 480 mg una vez al día. El tratamiento para la profilaxis de la enfermedad por CMV en adultos CMV seronegativos que han recibido un trasplante de riñón de un donante CMV-seropositivo [D+/R-], con letermovir se debe iniciar el mismo día del trasplante y no más tarde de 7 días después del trasplante de riñón y mantenerse durante 200 días después del trasplante. Si se administra letermovir de forma conjunta con ciclosporina, la dosis de letermovir se debe reducir a 240 mg una vez al día	Tratamiento de inducción: 5 mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa durante una hora, cada 12 horas durante 7 -14 días. Tratamiento de mantenimiento: 5 mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa durante una hora, una vez al día durante los 7 días de la semana o 6 mg/kg una vez al día durante 5 días a la semana. La duración del tratamiento de mantenimiento se basa en el riesgo de enfermedad por CMV, se deben consultar las guías de tratamiento locales.	900 mg de dos veces al día una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante y continuando hasta los 100 días post-trasplante. La profilaxis puede prolongarse hasta los 200 días post-trasplante
Indicación aprobada en FT o no	Está indicado para: - la profilaxis de la reactivación del citomegalovirus (CMV) y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH). - la profilaxis de la enfermedad por CMV en adultos CMV seronegativos que han recibido un trasplante de riñón de un donante CMV-seropositivo [D+/R-].	Está indicado en adultos y adolescentes ≥ 12 años de edad para el: - tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes inmunodeprimidos; - prevención de la enfermedad por CMV utilizando tratamiento preventivo en pacientes con inmunosupresión iatrogénica (por ejemplo, después de un trasplante de órgano o de una quimioterapia antineoplásica).	Está indicado para: - el tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por CMV en pacientes adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) - 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.

		También está indicado desde el nacimiento para la prevención de la enfermedad por CMV utilizando profilaxis universal en pacientes con inmunosupresión iatrogénica (por ejemplo, después de un trasplante de órgano o de una quimioterapia antineoplásica).	
Efectos adversos	<u>Frecuentes:</u> náuseas, diarrea, y vómitos.	<u>Muy frecuentes:</u> infecciones por <i>Candida</i> incluida la candidiasis oral, neutropenia, disminución del apetito, dolor de cabeza, tos, diarrea, dermatitis, pirexia. <u>Frecuentes:</u> infecciones del tracto respiratorio superior, sepsis, gripe, infección del tracto urinario, celulitis, anemia, trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, hipersensibilidad, pérdida de peso, depresión, insomnio, problemas visuales, dolor de oídos, hipotensión, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, función hepática anormal, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanino aminotransferasa, sudoración nocturna, dolor de espalda, disfunción renal, fatiga, reacción en el lugar de la inyección, dolor, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal superior, estreñimiento, ulceración de la boca, disfagia, distensión abdominal, pancreatitis.	<u>Muy frecuentes:</u> infecciones por <i>Candida</i> (incluyendo candidiasis oral), neutropenia, disminución del apetito, cefalea, tos, diarrea, dermatitis, pirexia <u>Frecuentes:</u> infección del tracto respiratorio superior, sepsis, gripe, infección del tracto urinario, celulitis, anemia, trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, hipersensibilidad, pérdida de peso, depresión, insomnio, problemas visuales, dolor de oídos, hipotensión, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, función hepática anormal, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanino aminotransferasa, sudoración nocturna, dolor de espalda, mialgia, artralgia, insuficiencia renal, disminución del aclaramiento renal de creatinina, aumento de la creatinina en sangre, fatiga, dolor.

Referencias

- ¹ Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2012 Dec;14(6):633-41.
- ² Atabani SF, et al. Cytomegalovirus replication kinetics in solid organ transplant recipients managed by preemptive therapy. *Am. J. Transplant*. 2012;12:2457-2464.
- ³ Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health*. 2005;5:70.
- ⁴ Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood*. 2004;103:2003-2008.
- ⁵ Deayton JR, et al. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 2004;363:2116-2121.
- ⁶ Al Atbee MYN, Tuama HS. Cytomegalovirus infection after renal transplantation. *J Med Life*. 2022 Jan;15(1):71-77.
- ⁷ Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, Griffiths P. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2019 May;29(3):e2034.
- ⁸ Ssentongo P, Hehnlly C, Birungi P, Roach MA, Spady J, Fronterre C, Wang M, Murray-Kolb LE, Al-Shaar L, Chinchilli VM, Broach JR, Ericson JE, Schiff SJ. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 2;4(8):e2120736.
- ⁹ Blázquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Vicente M, Pallás-Alonso CR, Pérez-Rivilla A, García-Álvarez M, et al; for PICCSA Study Group. Prevalence and Clinical Manifestations of Congenital Cytomegalovirus Infection in a Screening Program in Madrid (PICCSA Study). *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Nov;39(11):1050-1056.
- ¹⁰ López-Oliva MO, Flores J, Madero R, Escuin F, Santana MJ, Bellón T, Selgas R, Jiménez C. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss. *Nefrologia*. 2017 Sep-Oct;37(5):515-525.
- ¹¹ Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2601-14.
- ¹² Castón Osorio JJ, Zurbano Goñi F. Efectos indirectos de la infección por citomegalovirus [Indirect effects of cytomegalovirus infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Dec;29 Suppl 6:6-10.
- ¹³ Ficha técnica Valganciclovir Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80977/FT_80977.html [Acceso abril 2024]
- ¹⁴ Ficha técnica Valganciclovir Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84368/FT_84368.html [Acceso abril 2024]
- ¹⁵ Al Atbee MYN, Tuama HS. Cytomegalovirus infection after renal transplantation. *J Med Life*. 2022 Jan;15(1):71-77.
- ¹⁶ Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018 Jun;102(6):
- ¹⁷ UK guideline on prevention and management of cytomegalovirus (cmv) infection and disease following solid organ transplantation. Disponible en: <https://bts.org.uk/uk-guideline-on-prevention-and-management-of-cytomegalovirus-cmv-infection-and-disease-following-solid-organ-transplantation/> [Acceso abril 2024]
- ¹⁸ Ficha técnica Valaciclovir. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/prevymis-epar-product-information_es.pdf [Acceso abril 2024]
- ¹⁹ Ficha técnica Letermovir (Prevymis®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/prevymis-epar-product-information_es.pdf [Acceso abril 2024]
- ²⁰ A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letermovir) Versus Valganciclovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Disease in Adult Kidney Transplant Recipients. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03443869> [Acceso abril 2024]
- ²¹ Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers DRJ, Carroll RP, et al Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Jul 3;330(1):33-42
- ²² EPAR - Public assessment report EMEA/H/C/004536/II/0033/G Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/prevymis-h-c-004536-ii-0033-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso abril 2024]
- ²³ Alberú J, Urrea EM. Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales [Immunosuppression for kidney transplant recipients: current strategies]. *Rev Invest Clin*. 2005 Mar-Apr;57(2):213-24.
- ²⁴ Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Dec;7(12):2058-70.
- ²⁵ Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010 May;10(5):1228-37
- ²⁶ Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med*. 1999 May 13;340(19):1462-70.

²⁷ De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis.* 2011 Jul;58(1):118-26.

²⁸ Torres-Madriz G, Boucher HW. Immunocompromised hosts: perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2008 Sep 1;47(5):702-11.

²⁹ 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 Sep;7(9):2106-13.

³⁰ Len O, Gavalda J, Aguado JM, Borrell N, Cervera C, Cisneros JM, et al; RESITRA. Valganciclovir as treatment for cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2008 Jan 1;46(1):20-7.

³¹ Amenábar, J.J; Ariceta, G; Beneyto, I; Bernis, C; Calvo, N; Crespo, J.F. et al. Estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal. Análisis de la evidencia y recomendaciones de consenso del grupo Prometeo. *Nefrología Sup Ext* 2012;3(1):21-7.