



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 008-DETS-IETSI-2026
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LETERMOVIR EN ADULTOS
RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS
HEMATOPOYÉTICAS CON ALTO RIESGO DE REACTIVACIÓN Y
ENFERMEDAD POR CITOMEGALOVIRUS**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Febrero, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Sam Zavala, gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
2. Jenner Iván Solis Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONSULTORES CLINICOS

- Alfredo Gabriel Wong Chang, médico hematólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el especialista clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud–EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de letermovir en paciente adulto receptor de trasplante alogénico de células hematopoyéticas con alto riesgo de reactivación y enfermedad por citomegalovirus. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 008-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se elaboró el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de letermovir para adultos receptores de trasplante alogénico de células hematopoyéticas con alto riesgo de reactivación y enfermedad por citomegalovirus (CMV).

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Alfredo Gabriel Wong Chang, médico hematólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), perteneciente a la Red Prestacional Rebagliati, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico letermovir no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según el especialista, esta tecnología es utilizada para pacientes receptores de trasplante alogénico de células hematopoyéticas con alto riesgo de reactivación y enfermedad por CMV con la finalidad de brindar mejoría sobre ciertos desenlaces clínicos tales como enfermedad por CMV, viremia por CMV clínicamente significativa, efectos adversos y otros.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión con el Dr. Alfredo Gabriel Wong Chang, médico hematólogo, y el equipo técnico del IETSI. Como resultado, se definió la siguiente pregunta PICO final:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Paciente adulto receptor de trasplante alogénico de células hematopoyéticas* con alto riesgo de reactivación y enfermedad por CMV**
Intervención	Letermovir***
Comparador	Placebo
Outcome	Infección por CMV clínicamente significativa posterior al trasplante**** Mortalidad Eventos adversos

CMV: citomegalovirus

*Primer trasplante alogénico de médula ósea, células madre de sangre periférica o sangre de cordón umbilical.

** Uno o más de las siguientes condiciones: tener IgM(-) en donante(-)/IgG(+) en receptor, tener un donante relacionado con al menos una discrepancia en uno de los tres loci del gen HLA especificados (HLA-A, B, o DR); tener un donante no emparentado con al menos una falta de coincidencia en uno de los cuatro loci del gen HLA especificados (HLA-A, B, C y DRB1); tener un donante haploidéntico; el uso de sangre del cordón umbilical como fuente de células madre; el uso de injertos ex vivo con células T empobrecidas; y tener enfermedad de injerto contra huésped de grado 2 o superior.

*** Como profilaxis: 480 mg administrados por vía oral o endovenosa una vez al día. Iniciar entre el día 0 a 28 posterior al trasplante (Ficha técnica DIGEMID).

****Inicio de enfermedad por CMV o inicio de terapia anticipada anti-CMV por detección de viremia por CMV.

II. ASPECTOS GENERALES

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) consiste en la administración de células progenitoras hematopoyéticas sanas a pacientes con médula ósea disfuncional, disminuida o comprometida por enfermedades hematooncológicas, inmunológicas y/o hereditarias (Balassa et al., 2019). Los TCMH se distribuyeron de manera heterogénea en todo el mundo. La mayoría se llevaron a cabo en Europa (45.2 %) y América del Norte (24.4 %), mientras que el sudeste de Asia/Región del Pacífico Occidental contribuyó con el 22.7 %, América Latina con el 5.1 % y África/Oriente Medio con el 2.7 % (Niederwieser et al., 2022). En Perú, los TCMH comenzaron en 1994 y actualmente el país cuenta con diez establecimientos de salud acreditados por el Ministerio de Salud para realizar este procedimiento (Agramonte-Vilca et al., 2025).

Las células para TCMH pueden obtenerse de diversas fuentes como el paciente (trasplante autólogo), un familiar con compatibilidad de antígenos leucocitarios humanos (HLA), un donante no emparentado con HLA compatible, un donante familiar parcialmente compatible o haploidéntico (trasplante alogénico), o un gemelo idéntico (trasplante singénico) (Bazinet & Popradi, 2019; Khaddour et al., 2025). Durante las últimas décadas, se observó un aumento significativo en la actividad de los TCMH alogénicos en comparación con los autólogos. Este aumento se atribuye en gran medida al incremento en la utilización de donantes emparentados no idénticos o TCMH haploidénticos (Niederwieser et al., 2022).

Este procedimiento tiene complicaciones tales como la recaída de la enfermedad subyacente, la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y diversas complicaciones infecciosas. La mortalidad a 100 días entre los receptores de TCMH alogénico en 2015 fue del 10.6 % (IC95 % 10–11.2 %); 7.4% (IC 95 % 6.5–8.4 %) para los donantes emparentados compatibles, y, 12 % (IC 95 % 11.1–12.9 %) para los donantes no emparentados. Dentro de este periodo, la causa más común de muerte para receptores con donantes emparentados compatibles fue la recaída de la enfermedad, que representó el 29 % de los casos, seguida por infecciones (16 %), EICH (9 %), insuficiencia orgánica (9%) y otras causas (36%). Para los receptores con donantes no emparentados, las causas más frecuentes de mortalidad dentro de los primeros 100 días postrasplante fueron la enfermedad primaria (23 %), infecciones (18 %), EICH (10 %), insuficiencia orgánica (11 %) y otras causas (34 %). En este contexto, las infecciones adquieren particular relevancia y son una preocupación constante para los médicos tratantes después del TCMH (D'Souza et al., 2020).

El TCMH tiene diferentes fases con riesgos específicos de infección. En la fase temprana previa al injerto, los principales riesgos son la neutropenia y las lesiones en la barrera mucosa, mientras que, en la fase temprana posterior al injerto, la EICH y las infecciones relacionadas con el catéter son factores críticos. En la fase tardía, la inmunosupresión y la incompleta restauración de la inmunidad aumentan el riesgo de

infecciones, incluidas por bacterias encapsuladas, las fúngicas invasivas y las relacionadas con virus como el CMV y el Virus de Epstein-Barr (Akhmedov, 2021; Sahin et al., 2016).

El CMV es un virus ADN que pertenece a la familia *herpesviridae*. Generalmente se adquiere en etapas tempranas de la vida y la proporción de adultos seropositivos para CMV varía entre un 40-100 % dependiendo del país y se correlaciona con un menor desarrollo socioeconómico. Después de causar infección primaria, el CMV establece latencia de por vida en varios leucocitos, incluidos monocitos, linfocitos, células dendríticas y CD34+ (Jakharia et al., 2021) y su reactivación podría ocurrir cuando el sistema inmunológico está comprometido. Inicia con una viremia asintomática que puede progresar a una enfermedad de órganos diana por CMV, afectando frecuentemente a los pulmones, al tracto gastrointestinal, ojos, hígado y al sistema nervioso central (The Scottish Medicines Consortium, 2019).

El mayor riesgo de reactivación de CMV en pacientes seropositivos se da durante los primeros 100 días posteriores al TCMH alogénico, debido a que los pacientes se encuentran en un estado de inmunosupresión (Russo et al., 2024). La reactivación de CMV hace referencia a la infección activa de un virus previamente latente y generalmente se aplica a receptores seropositivos (Sociedad Argentina de Infectología [SADI] 2023). La infección por CMV es una complicación común del TCMH alogénico y se asocia a una morbilidad y mortalidad importante (Russo et al., 2024).

La definición de infección por CMV clínicamente significativa hace referencia tanto a la enfermedad por CMV como a la presencia de ADN del virus en sangre, que requiere el inicio de terapia anticipada (Marty et al., 2017). Es así como, alrededor de 44 % de pacientes desarrollan infección por CMV clínicamente significativa dentro del año posterior al TCMH alogénico con estancias hospitalaria relacionadas con el trasplante más largas y hospitalizaciones más frecuentes y prolongadas (Saullo et al., 2020). Además, la infección por CMV se asocia significativamente con un mayor riesgo de mortalidad general (*hazard ratio* [HR]: 1.47, IC 95 %: 1.20 a 1.81, $p \leq 0.001$) y mortalidad sin recaídas (HR: 1.68, IC 95 %: 1.14 a 2.49, $p = 0.05$) después del TCMH alogénico (Giménez et al., 2019).

Las características de alto riesgo para la reactivación y enfermedad por CMV incluyen a aquellos con un donante relacionado que tiene al menos una discrepancia en uno de los tres loci del gen HLA especificados (HLA-A, B o DR); pacientes con un donante no emparentado que muestra al menos una falta de coincidencia en uno de los cuatro loci del gen HLA especificados (HLA-A, B, C y DRB1); aquellos que reciben un trasplante de un donante haploidéntico; pacientes cuyo injerto proviene de sangre de cordón umbilical; aquellos que reciben un injerto ex vivo con células T empobrecidas; y pacientes que experimentan EICH de grado 2 o superior que requirió el uso de 1 mg o más de prednisona (o su equivalente) por kilogramo de peso corporal por día (Marty et al., 2017). Otros estudios también destacaron que el estado serológico del CMV

Donante (-) /Receptor (+) representa un factor de riesgo mayor para la reactivación y la enfermedad del CMV después de un TCMH alogénico (Dziedzic et al., 2017; Jaing et al., 2019).

Es importante diferenciar la terapia profiláctica de la terapia anticipada. La profilaxis consiste en administrar de antivirales activos contra el CMV a personas con riesgo de contraer la infección, aunque no presenten infección activa por CMV. Por su parte, la terapia anticipada implica la vigilancia rutinaria de la infección activa por CMV en plasma o sangre completa, iniciando el tratamiento antiviral cuando se supera un umbral de carga viral, basándose en métodos de detección sensibles y rápidos, con el objetivo de prevenir la enfermedad clínica y minimizar los efectos tóxicos de los antivirales (Hakki et al., 2021; Piñana et al., 2024). La vigilancia de la infección por CMV se realiza mediante la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), realizada de forma semanal en receptores de TCMH seropositivos para CMV, hasta al menos 100 días posteriores al trasplante (Tomblyn et al., 2009). Por otro lado, en el contexto de la terapia anticipada, pueden utilizarse valganciclovir y ganciclovir como tratamiento antiviral. Sin embargo, actualmente no se recomienda la profilaxis con agentes alternativos como valganciclovir, ganciclovir o foscarnet, debido al riesgo de mielosupresión asociado a estos fármacos y a las mejoras observadas en la terapia anticipada gracias al uso de estrategias de vigilancia basadas en PCR de alta sensibilidad (Hakki et al., 2021).

Por su parte, letermovir como profilaxis podría constituir una opción para reducir la infección clínicamente significativa por CMV (NICE, 2019). Letermovir (Prevymis®) es un antiviral específico frente al CMV que pertenece a una nueva clase antivirales denominada quinazolininas (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018). Durante la replicación del CMV se forman concatémicos de ADN que luego se convierten en genomas individuales y se empaquetan en procápsides. En este proceso interviene la terminasa viral, un complejo compuesto por subunidades como pUL89, pUL56 y pUL51, que juega un papel crucial en la escisión y ensamblaje del ADN viral. De esta manera, letermovir bloquea la replicación del CMV al interactuar con la subunidad pUL56 de la terminasa viral (Verghese & Schleiss, 2013).

Este medicamento se presenta en forma de tabletas de 240 mg y viales de 240 mg/12 mL. La dosis recomendada es de 480 mg al día, iniciándose entre el día 0 y el día 28 después del trasplante. Su administración debe continuar hasta el día 100 de profilaxis.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó letermovir el 11 de agosto de 2017 (U.S. Food and Drug Administration, 2017) para la profilaxis de la infección y la enfermedad por CMV en receptores adultos seropositivos para CMV sometidos a TCMH alogénico. Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) otorgó la autorización para la misma indicación el 17 de enero de 2018 (EMA, 2018).

Posteriormente, en 2025, la EMA amplió la autorización para permitir su uso en determinados pacientes sometidos a TCMH hasta 200 días después del trasplante.

En el Perú, letermovir (Prevymis®) cuenta con registro sanitario emitido por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y está indicado para la profilaxis de la enfermedad e infección por CMV en receptores adultos de un TCMH alogénico seropositivos al CMV. La dosis recomendada es de 480 mg administrados por vía oral o intravenosa una vez al día. Se debe iniciar con la profilaxis entre el día 0 y el día 28 después del trasplante y continuar hasta el día 100. La indicación de la solución para perfusión intravenosa es en aquellos pacientes que no pueden tomar la terapia oral (DIGEMID 2020a, 2020b). El detalle de su registro se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Registros sanitarios de letermovir en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia
Letemovir 240 mg (Prevymis®)	EE09216	MERCK SHARP & DOHME PERU S.R.L.	Caja de cartón conteniendo 28 tabletas recubiertas	03-12-2030
Letemovir 240 mg/12 mL (Prevymis®)	EE09219	MERCK SHARP & DOHME PERU S.R.L.	Caja de cartón conteniendo un vial de vidrio tipo I incoloro de 12 mL	03-12-2030

Registros sanitarios encontrados en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos.

(<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>).

Fuente: consulta en el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (DIGEMID) realizada el 26 de noviembre de 2025.

La tabla 3 muestra el costo de adquisición de letermovir por paciente según la dosis y tiempo de uso recomendado según la ficha técnica (DIGEMID 2020a, 2020b).

Tabla 3. Costos del tratamiento con letermovir por paciente

Tratamiento	Precio/ unidad*	Dosis recomendada**	Costo diario	Costo de tratamiento***
Letemovir 240 mg (Prevymis®)	Comprimido recubierto: S/ 622.96	480 mg al día	Comprimido recubierto: S/ 1245.92	S/ 135 084.2
	Solución para perfusión S/ 681.25		Solución para perfusión S/ 1362.5	

*Información remitida por la empresa farmacéutica MSD Perú mediante comunicación institucional, de fecha 09 de septiembre de 2025. Los costos reportados de la tecnología no incluyen IGV.

**Considerando la ficha técnica de DIGEMID. Administración por vía oral cada 24 horas.

***Considerando la ficha técnica de DIGEMID. Duración de tratamiento de 100 días y asumiendo que el paciente recibirá terapia endovenosa durante los primeros 10 días y luego recibirá una terapia por vía oral (es variable según tolerancia del paciente).

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos receptores de trasplante alogénico de células hematopoyéticas con alto riesgo de reactivación y enfermedad por CMV no cuentan con medicamentos para la profilaxis de infección por CMV disponibles en el Petitorio Farmacológico (EsSalud, 2023). Según el especialista, el uso de letermovir podría proporcionar mejores resultados clínicos a los pacientes, permitiendo que alrededor 40 de 60 pacientes sometidos a TCMH alogénico anualmente en EsSalud eviten enfermedad por CMV, viremia por CMV clínicamente significativa, efectos adversos, entre otros desenlaces clínicos.

Por lo tanto, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de letermovir para adultos receptores de trasplante alogénico de células hematopoyéticas con alto riesgo de reactivación y enfermedad por CMV.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de letermovir para adultos receptores de trasplante alogénico de células hematopoyéticas con alto riesgo de reactivación y enfermedad por CMV. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos MEDLINE/PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *The Guidelines International Network* (GIN), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y *Hauté Autorité de Santé* (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en la atención postrasplante para receptores de TCHM tales como: *the European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), *The American Society for Transplantation (ASBMT) and Cellular Therapy* y *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR), *Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group* (APBMT), *Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand* (BMTSANZ), *East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group* (EMBMT) and *Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea* (SBTMO). Finalmente, se realizó una

búsqueda de estudios en curso aún no publicados en las páginas web de ClinicalTrials.gov y la *International Clinical Trials Registry Platform*.

Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica, así como los resultados obtenidos se presentan detalladamente en las tablas 1 - 3 del material suplementario.

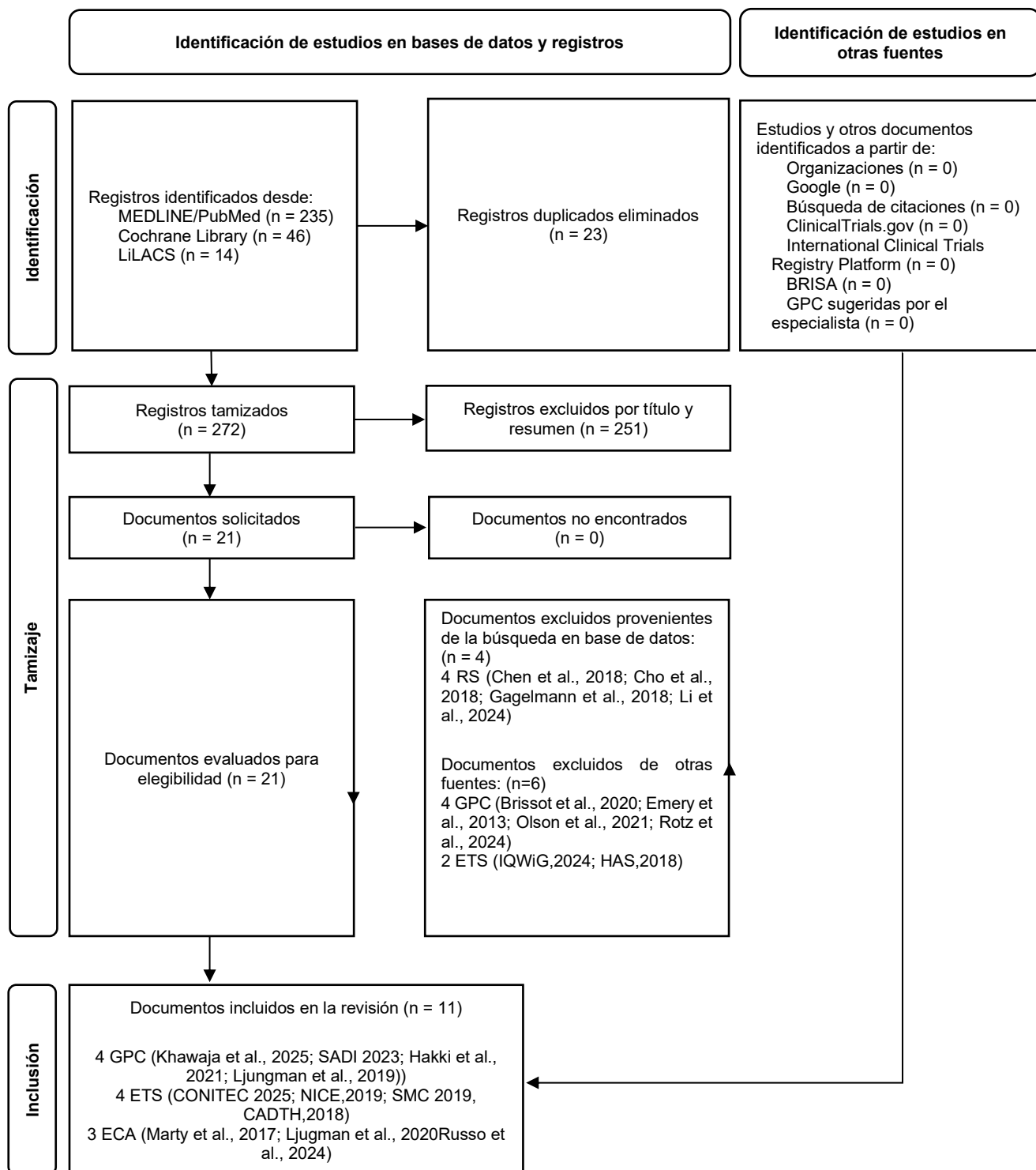
La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECAs, en idioma inglés, español y portugués, que evaluaran la eficacia y seguridad de letermovir para adultos receptores de trasplante alogénico de células hematopoyéticas con alto riesgo de reactivación y enfermedad por CMV. Con respecto a las RS, se prefirieron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de MA en red. Se incluyeron solo las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se priorizaron las GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

En una primera fase, los estudios que resultaron tras la búsqueda fueron seleccionados en base al título y resumen por dos evaluadores de manera independiente a través del aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). Ante cualquier conflicto a este nivel, el estudio fue incluido. Posteriormente, un evaluador revisó el texto completo para la selección de los estudios. La secuencia para la selección de estudios se presenta en la Figura 1.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una versión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominios 3 y 6 del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II) para GPC, A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) para RS y Risk Of Bias 1 (RoB-1) de Cochrane para ECA. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; ETS: Evaluación de tecnologías sanitarias; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; SADI: Sociedad Argentina de Infectología; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SMC: Scottish Medicines Consortium; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS: Haute Autorité de santé; IQWiG: The independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Flujograma

adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372: n71

La búsqueda bibliográfica se realizó el 17 de noviembre de 2025 y se identificaron cuatro GPC que contenían recomendaciones acerca de la tecnología sanitaria en evaluación para la población objetivo (Khawaja et al., 2025; SADI 2023; Hakki et al., 2021; Ljungman et al., 2019). Además, se incluyeron cuatro ETS que evaluaron la tecnología sanitaria y población de interés (CONITEC 2025; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018; National Institute for Health and Care Excellence, 2019; The Scottish Medicines Consortium, 2019). También se incluyeron tres ECA que evaluaron la tecnología sanitaria en evaluación para la población objetivo (Marty et al., 2017; Ljungman et al., 2020; Russo et al., 2024).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT, por sus siglas en inglés), sobre la prevención de infección y enfermedad por CMV después del trasplante de células hematopoyéticas, recomienda la profilaxis con letermóvir, la cual debe iniciar a más tardar 28 días después del TCMH y debe continuar hasta el día 100 (recomendación A¹, calidad de la evidencia I²) (Hakki et al., 2021). La evidencia se basó en un ECA de fase III (Marty et al., 2017), el cual fue incluido en el presente dictamen. La ASTCT señala que se debe evaluar la cuantificación del ADN del CMV mediante la PCR antes de comenzar la profilaxis con letermóvir. Por otro lado, la ASTCT no recomienda la profilaxis primaria con un agente alternativo como valganciclovir, ganciclovir o foscarnet (fuerza de recomendación D³ y calidad de la evidencia I). El ECA en el que se basa la evidencia incluye la población objetivo del presente dictamen preliminar, es decir, quienes tenían alto riesgo de reactivación y enfermedad por CMV.

Respecto al análisis crítico, esta GPC tiene limitaciones metodológicas en los dominios 3 y 6 de la herramienta AGREE II (Tabla S5). No se detallaron métodos sistemáticos para la búsqueda de evidencia, criterios de selección de estudios ni evaluación del riesgo de sesgo de los estudios. Esto no permite tener claridad respecto a la realización de una búsqueda sistemática, lo que pudo haber conllevado a la exclusión de estudios que pudieron haber respondido a la pregunta planteada, así como a una poca claridad respecto a los criterios usados al evaluar la calidad de cada estudio incluido. Además, no se mencionó si la guía fue revisada por expertos externos antes de su publicación, ni se describió un proceso de actualización. Finalmente, se identificaron vínculos entre cinco de los nueve autores (56 %) con la empresa fabricante, como el haberse desempeñado como consultor y haber recibido apoyo para realizar ensayos clínicos. Estas limitaciones podrían cuestionar la validez de las recomendaciones emitidas por la GPC. Sin embargo, la ASTCT se basó en ECA que incluyen la población de la pregunta PICO del presente dictamen y que fueron incluidos y analizados.

¹ Fuerza de recomendación A: siempre se debe ofrecer

² Calidad de evidencia I: evidencia de al menos un ensayo controlado y aleatorizado adecuadamente

³ Fuerza de recomendación D: por lo general no debe ser ofrecido.

La GPC de la ASTCT fue actualizada y publicada en 2025 (Khawaja et al., 2025). En esta actualización, la ASTCT recomienda extender la profilaxis primaria con letermovir hasta el día 200 posterior al TCHM en receptores de alto riesgo, incluidos aquellos que recibieron aloinjertos de un donante incompatible o haploidéntico, trasplante de cordón umbilical, y los que se sometieron a depleción de células T o recibieron prednisona sistémica a una dosis superior a 1 mg/kg/día en las 6 semanas previas al día 100 posterior al TCHM (Recomendación B, nivel de evidencia I)⁴. Además, la ASTCT recomienda continuar la vigilancia del CMV e iniciar la terapia anticipada cuando sea apropiado si el tratamiento con letermovir no puede extenderse más allá de los 100 días posteriores al trasplante (Recomendación A, nivel de evidencia II)⁵. Adicionalmente, la ASTCT no recomienda extender la duración de la profilaxis con letermovir más allá de los 200 días posteriores al TCHM (Recomendación D, nivel de evidencia III)⁶.

La primera recomendación se basa en un estudio realizado en pacientes receptores de TCMH seropositivos para CMV, que no presentaron infección clínicamente significativa durante los primeros 100 días posteriores al trasplante, y que recibieron profilaxis con letermovir o placebo (Russo et al., 2024). Sin embargo, aquellos que continuaron presentando un alto riesgo de eventos posteriores relacionados con CMV luego de los 100 días del trasplante fueron aleatorizados para continuar recibiendo letermovir o placebo hasta el día 200. Los autores hallaron que aquellos que recibieron letermovir presentaron una incidencia significativamente menor de infección por CMV clínicamente significativa al día 200 que aquellos que recibieron placebo, las tasas de enfermedad por CMV y mortalidad fueron similares en ambos grupos, y la incidencia de infección por CMV clínicamente significativa fue similar en ambos grupos hasta la semana 48 de seguimiento.

La segunda recomendación se basa en la versión previa de esta GPC (Hakki et al., 2021), en la que la ASTCT recomendaba el seguimiento de carga viral de CMV en pacientes que no reciben profilaxis hasta que presenten una prueba positiva para CMV y deban iniciar tratamiento.

Respecto al análisis crítico, esta GPC tiene limitaciones metodológicas para los dominios 3 y 6 de la herramienta AGREE II (Tabla S5). No se describe si se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, los criterios para seleccionar la evidencia, las fortalezas, las limitaciones del conjunto de la evidencia, ni tampoco si la guía ha sido revisada por expertos. Una limitación importante debido a que se desconoce si realizaron una búsqueda sistemática es que no podemos evaluar cómo

⁴ Recomendación B: debería ser ofrecido. Nivel de evidencia I: Evidencia de al menos un ensayo controlado adecuadamente aleatorizado.

⁵ Recomendación A: Siempre debe ser ofrecido. Nivel de evidencia II: Evidencia de al menos un ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización, procedente de estudios analíticos de cohortes o de casos y controles (preferiblemente de más de un centro) o de múltiples series temporales.

⁶ Recomendación D: En general, no debería ofrecerse. La evidencia moderada de falta de eficacia o de resultados adversos respalda la recomendación de no usarlo. Nivel de evidencia III: Evidencia basada en opiniones de autoridades respetadas fundamentadas en la experiencia clínica, descriptiva.

fueron seleccionados los estudios que fueron incluidos como evidencia para emitir las recomendaciones o si se omitieron estudios que las contradicen. Esto podría conllevar a que la evidencia utilizada no sea toda la disponible en la literatura, ya que se desconoce si los autores incluyeron literatura gris, estudios en curso, los años de inclusión para la selección de la evidencia incluida, entre otros. Por otro lado, la ASCTC declara que no hubo conflictos de interés, pero no describen el financiamiento, por lo que no se puede determinar si hubo alguna influencia de algún patrocinador en las recomendaciones emitidas.

La GPC de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) publicada en el 2023 tuvo por objetivo actualizar las recomendaciones elaboradas en el año 2011, con el fin de poder brindar una herramienta de utilidad para los médicos involucrados en la prevención de infecciones en pacientes receptores de TCMH. La SADI recomienda el uso de letermovir para la profilaxis primaria en pacientes CMV positivos con TCMH alogénicos (Recomendación A, nivel de evidencia I)⁷, desde el día +7 hasta el +100. Además, inmediatamente antes del inicio de la profilaxis, la SADI recomienda que se debe solicitar una carga viral de CMV (Recomendación A, nivel de evidencia II)⁸. En caso de ser detectable, se debe realizar terapia anticipada en lugar de iniciar la profilaxis con letermovir. La SADI recomienda el monitoreo semanal con carga viral de CMV en todos los pacientes que reciben letermovir durante la profilaxis y luego de discontinuar la droga hasta el día +200 post-TCMH, para poder detectar infecciones de brecha o reactivaciones tardías (Recomendación A, nivel de evidencia II). Las recomendaciones se basan en la GPC de Hakki et al., 2021 y de la ECIL 2017, ambas también incluidas en el presente dictamen de ETS.

Esta GPC tuvo limitaciones metodológicas según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE II (Tabla S5). No se describen la estrategia de búsqueda, ni se detallan los criterios para seleccionar la evidencia, tampoco se menciona si la GPC ha sido revisada por expertos externos. La SADI basó las recomendaciones sobre el uso de letermovir como profilaxis en las recomendaciones de otras dos guías (Hakki et al., 2021; Ljungman et al., 2019) pese a que no mencionan que esta sea una adaptación o una adopción. Además, la SADI señala que usó categorías como niveles de evidencia y recomendación, sin mencionar la metodología usada. Finalmente, no declararon conflictos de interés y no se describió la fuente del financiamiento, por lo que no se puede determinar si hubo alguna influencia de algún patrocinador en las recomendaciones emitidas por la GPC.

La GPC de la Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia (ECIL 7) para el manejo de la infección por CMV en pacientes con neoplasias hematológicas y después

⁷ Recomendación A: recomendación fuerte. Evidencia de eficacia y sustancial beneficio clínico soportan la recomendación para su uso. Siempre debería ser ofrecida. Nivel de evidencia I: evidencia de por lo menos un estudio clínico aleatorizado y controlado.

⁸ Nivel de evidencia II: Evidencia de por lo menos un estudio clínico bien diseñado sin aleatorización, de una cohorte o de estudios analíticos controlados de caso (preferentemente de varios centros) o de múltiples series de estudios o comunicaciones de eventos adversos graves de experimentos no controlados.

de un trasplante de células madre, emitió recomendaciones sobre el diagnóstico y las estrategias preventivas, como la profilaxis y la terapia anticipada, y el manejo de la enfermedad por CMV (Ljungman et al., 2019). La ECIL recomienda letermovir para la profilaxis antiviral de CMV después de un TCMH alogénico (Recomendación grado A⁹, nivel de evidencia I¹⁰). Además, la ECIL menciona que cuando letermovir se administra como profilaxis, reduce la infección por CMV clínicamente significativa y la mortalidad por todas las causas a las 24 semanas sin efectos tóxicos importantes. Sin embargo, al realizar las recomendaciones no mencionan si aplican para una población con alto riesgo de reactivación por CMV, aunque la evidencia se basó en los resultados de un ECA de fase III (Marty et al., 2017) que incluye a la población de alto riesgo de reactivación.

Respecto al análisis crítico y de acuerdo con la herramienta AGREE II, la GPC tiene limitaciones metodológicas para el dominio 3 (Tabla S5). Los autores describen que se realizó una búsqueda en una base de datos (MEDLINE) para identificar estudios en idioma inglés relacionados con la infección o enfermedad por CMV en pacientes que recibieron un TCMH y en pacientes con neoplasias hematológicas. La búsqueda en una sola base de datos y la inclusión sólo de estudios en inglés pudo limitar el acceso a otros estudios en la que se basó su recomendación. Además, la ECIL no detalla la estrategia de búsqueda ni los términos utilizados. Los criterios de selección de la evidencia fueron muy generales y no presentó una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Las recomendaciones fueron brindadas según el sistema de calificación de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, las cuales se presentaron en una sesión plenaria de la ECIL 7. Por otra parte, la ECIL no describe un proceso de actualización de la guía. Asimismo, no detalla explícitamente la población a la que se dirige la recomendación (pacientes con bajo o alto riesgo de infección por CMV); sin embargo, el estudio en el que se sustenta la recomendación incluye a ambas poblaciones. Finalmente, el financiamiento por parte de la empresa fabricante de la tecnología bajo evaluación, así como los conflictos de interés de tres de los diez autores (a través de subvenciones, honorarios personales y apoyo no financiero) podrían generar cuestionamientos respecto a la validez de la GPC. No obstante, se señala que, si bien la reunión de la ECIL de 2017 fue subvencionada por compañías farmacéuticas, ninguna de ellas participó en la selección de expertos, ni en la definición del alcance y propósito de las recomendaciones, ni en la recopilación, el análisis o la interpretación de los datos, ni en la redacción final de las pautas.

La comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) elaboró en 2025 un informe de evaluación de tecnología sanitaria rápida sobre letermovir como profilaxis primaria del CMV en adultos receptores de TCMH (CONETEC 2025). El objetivo del informe fue evaluar la eficacia, efectividad, seguridad, emitir recomendaciones, identificar políticas de cobertura y evaluar aspectos

⁹ Grado A: ESCMID apoya fuertemente la recomendación de uso.

¹⁰ Nivel I: evidencia de al menos un ensayo controlado, aleatorio y diseñado adecuadamente.

económicos de letermovir para la profilaxis del CMV en receptores de TCMH. La pregunta PICO incluyó sólo población adulta y su comparador fue no recibir profilaxis. La CONETEC menciona que la revisión no ha hallado nuevos ensayos clínicos en curso que incluyan la tecnología en la indicación evaluada o que hayan comparado letermovir frente a otros antivirales disponibles para la profilaxis primaria del CMV receptores de TCMH. Los autores señalan que la evidencia sugiere que letermovir podría reducir la infección por CMV clínicamente significativa y que probablemente no tenga diferencias en la incidencia de eventos adversos serios frente a placebo, en un rango de seguimiento de 24 a 58 semanas post trasplante. Además, refieren que la evidencia es incierta respecto al efecto de letermovir sobre la mortalidad y la enfermedad por CMV frente a placebo. Asimismo, menciona que la evidencia también es incierta sobre la prevención de infección o enfermedad por CMV y mortalidad frente a otros antivirales disponibles en la profilaxis del CMV en adultos receptores de TCMH. Por otro lado, la CONECTEC señala que no se encontraron evaluaciones económicas para Argentina que incluyan la tecnología en la indicación evaluada. Sin embargo, las evaluaciones para países de altos ingresos sugieren que letermovir sería una opción costo-efectiva frente a la ausencia de profilaxis para su contexto. Respecto a los costos, la CONETEC menciona que cubrir este tratamiento para una persona durante un año equivaldría a dejar de financiar el gasto total de salud de 19 personas, o requerir la incorporación de la misma cantidad de personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir ningún servicio. Su análisis de sensibilidad mostró que el impacto presupuestario está determinado por la cantidad de trasplantes anuales proyectados, el costo unitario de letermovir y la tasa de difusión de la tecnología, destacándose como los factores de mayor influencia en sus resultados.

La CONETEC señaló su estrategia de búsqueda sistemática y analizaron los desenlaces de los ECA seleccionados para establecer la certeza de la evidencia. Los autores señalaron que obtuvieron los precios de la tecnología a partir de estudios de costo efectividad realizados a nivel internacional y que ninguno incluyó su país. Aunque no emite una recomendación como tal, hace una revisión de toda la evidencia disponible a la fecha y señala que la evidencia sugiere, con una certeza de la evidencia baja, que letermovir podría reducir la infección por CMV clínicamente significativa, en base al análisis de tres ECA (Chemaly et al., 2014; Marty et al., 2017; Russo et al., 2024), dos de los cuales se incluyen en el presente dictamen de ETS (Marty et al., 2017; Russo et al., 2024).

La ETS elaborada por *The National Institute for Health and Care Excellence* evaluó letermovir para prevenir la enfermedad por CMV después de un TCMH alogénico (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). NICE recomendó letermovir como una opción para la profilaxis de la reactivación y la enfermedad del CMV en adultos CMV seropositivos [R+] receptores de un TCMH alogénico. Para esta decisión consideraron un ECA doble ciego de fase 3 (Marty et al., 2017), también incluido en el análisis del presente dictamen de ETS. Este ECA incluye tanto a pacientes con bajo y alto riesgo de reactivación de CMV. En este ECA, letermovir redujo de manera

estadísticamente significativa la tasa de infección por CMV clínicamente significativa¹¹ en la semana 24 en comparación con el placebo. Además, letermovir mostró una reducción estadísticamente significativa en la tasa de mortalidad por todas las causas en la semana 24 en comparación con el placebo. Sin embargo, esta reducción no se mantuvo significativa en la semana 48. En lo referente al análisis por subgrupos, el NICE reconoció que el tamaño del efecto fue mayor en pacientes de alto riesgo de infección por CMV, subgrupos de incompatibilidad de donantes, donantes haploidénticos, subgrupos femeninos y con el uso de un régimen de acondicionamiento no mieloablativo. Por otra parte, NICE consideró que el perfil de seguridad de letermovir era aceptable y que era poco probable que fuera peor que la atención estándar actual (monitoreo e inicio precoz de terapia anti CMV) ya que los eventos adversos fueron similares entre el grupo de letermovir y el grupo de placebo.

NICE identificó las siguientes limitaciones de la evidencia: sólo 12 pacientes fueron del Reino Unido y hubo un retraso en el inicio de la profilaxis que podría subestimar su eficacia y duración, pero tras consultar con la empresa fabricante se aceptó que el retraso se debió a preocupaciones sobre la seguridad de iniciar la profilaxis inmediatamente después del trasplante. Además, mencionan que el uso concomitante de ciclosporina A tuvo una prevalencia menor a la vista en la práctica clínica (51.7 % vs. 90 a 95 %). Respecto al umbral de detección de carga viral para la reactivación clínicamente significativa que conduce al inicio de terapia anticipada, NICE resalta que, en la práctica clínica del Reino Unido el umbral de detección viral se define de manera distinta a la del ECA (Marty et al., 2017). Esto debido a que los autores del ECA consideraron un rango de 150 a 300 copias/ml, mientras que en la práctica clínica del Reino Unido varía entre centros de atención (entre 400 y 700 copias/ml). Por ello, el NICE menciona que existiría ambigüedad sobre la definición de una infección por CMV clínicamente significativa. Es así como no estaba claro si la tasa de infección por CMV, y posteriormente el uso de terapia anticipada, se sobrestimaron o subestimaron en el ECA debido a los distintos puntos de corte en el umbral de detección viral que definen una infección por CMV clínicamente significativa. Los resultados de la evidencia incluida por el NICE se discuten más adelante en el presente dictamen.

En relación con la rentabilidad de la tecnología, la relación costo-efectividad incremental (RCEI) que compara letermovir con placebo fue de £17 713 (equivalente a S/ 80.579,98, tasa de cambio del 25 de diciembre de 2025) por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. Después de considerar factores como el descuento por el acuerdo comercial con la empresa y los datos del ensayo clínico de 24 semanas, el NICE concluyó que la RCEI para letermovir en comparación con el placebo fue costo-efectivo.

La ETS elaborada por *The Scottish Medicines Consortium* evaluó letermovir para prevenir la enfermedad por CMV después de un TCMH alogénico (The Scottish

¹¹Evaluado mediante la proporción de personas con enfermedad de órganos diana por CMV o que iniciaron una terapia anticipada contra el CMV (ganciclovir, valganciclovir o foscarnet con o sin cidofovir) según la viremia por CMV documentada (medida por el laboratorio central) y la condición clínica del paciente.

Medicines Consortium, 2019). El SMC emitió la decisión de recomendar letermovir para la profilaxis de la reactivación y la enfermedad del CMV en receptores adultos seropositivos para CMV [R+] de un TCMH alogénico. Para esta decisión, el SMC consideró un ECA doble ciego de fase III (Marty et al., 2017) e interpretó que letermovir redujo significativamente la incidencia de infección clínicamente significativa por CMV en comparación con el placebo hasta la semana 24. Además, la SMC también señaló que letermovir disminuyó la necesidad de iniciar terapia antiviral y la proporción de pacientes con infección clínicamente significativa por CMV hasta la semana 14. Asimismo, la hospitalización por enfermedad relacionada con el CMV fue menos frecuente en el grupo de letermovir que en el grupo de placebo, con tasas del 0,6 % versus 7,1 % a las 14 semanas y del 3,1 % vs. 7,6 % a las 24 semanas. Respecto a la mortalidad por todas las causas, no se observaron diferencias significativas entre los grupos a las 48 semanas, aunque este resultado no fue preespecificado. En relación con la seguridad, letermovir y placebo tuvieron tasas similares de eventos adversos, pero menos pacientes en el grupo letermovir interrumpieron el tratamiento debido a ellos (19 % vs. 51 %). Los eventos comunes incluyeron EICH, diarrea y náuseas. Letermovir mostró más trastornos cardíacos, pero menos infecciones por CMV y dolor abdominal superior en comparación con el placebo. La SMC indicó que la generalización del estudio puede ser limitada, ya que el grupo placebo no refleja la práctica clínica habitual en Escocia debido a que utilizan dosis altas de aciclovir como uso fuera de etiqueta, a pesar de no existir ningún antiviral alternativo a letermovir de beneficio comprobado para reducir el riesgo de reactivación de CMV. Además, la SMC menciona que la reducción del uso de la terapia anticipada podría reducir la necesidad de una re-hospitalización.

Finalmente, los resultados del análisis de costo-efectividad revelaron que la adopción de letermovir en lugar de la terapia anticipada conlleva a costos adicionales de £5198 (equivalente a S/ 23.646,74, tasa de cambio del 25 de diciembre de 2025), pero proporciona beneficios significativos en términos de AVAC (0.41 AVAC adicionales). El análisis mostró que el RCEI de letermovir en comparación con el estándar de atención fue de £12 665 por AVAC ganado (equivalente a S/ 56.460,57, tasa de cambio del 26 de noviembre de 2025) y sugirió que letermovir es una opción costo-efectiva para su contexto. Además, la SMC concluyó que letermovir es el único tratamiento eficaz disponible para prevenir la reactivación del CMV, y que la profilaxis es un régimen menos tóxico en comparación con los medicamentos utilizados para la terapia anticipada.

La ETS elaborada por la CDA-AMC evaluó letermovir para prevenir la enfermedad por CMV después de un TCMH alogénico (CADTH Canadian Drug Expert, 2018). El informe emitió la decisión de recomendar que se reembolse letermovir para la profilaxis de la infección por CMV en receptores adultos CMV seropositivos (R+) de TCMH alogénico si el paciente está bajo el cuidado de médicos con experiencia en el tratamiento del TCMH y había una reducción de precio. Para esta decisión consideraron una revisión sistemática realizada por la CDA-AMC que incluyó un ECA de superioridad multinacional, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de fase 3 (Marty et al.,

2017) que incluyó participantes de Canadá. En el análisis de eficacia, la CDA-AMC identificó que letermovir redujo la infección por CMV clínicamente significativa en la semana 24 post TCMH en comparación con el placebo (DM ajustada por estrato: -23.5 %; $p < 0.0001$). Adicionalmente, la tasa de infección por CMV clínicamente significativa hasta la semana 14 también fue significativamente menor con letermovir en comparación con el placebo (DM ajustada por estrato: -31.3 %; $p < 0.0001$). Los análisis de sensibilidad y de subgrupos fueron consistentes con estos hallazgos, particularmente en el grupo de alto riesgo de infección por CMV. Por otro lado, la CDA-AMC señaló que la seguridad y tolerabilidad fueron similares entre letermovir y placebo, aunque hubo una mayor proporción de trastornos cardíacos (fibrilación auricular, aleteo auricular, falla cardíaca y taquicardia) en el grupo de letermovir hasta la semana 48 post TCMH (47 casos en el grupo letermovir versus 12 casos en el grupo placebo, diferencia porcentual de 6,4 %; IC 95 %: 1,1 a 11). Además, hubo menos muertes en el grupo de letermovir hasta la semana 24 (letermovir 10,2 % versus 15,9 % en placebo, $p = 0,03$) y 48 (letermovir 20,9 % versus 25,5 % en placebo, $p = 0,12$). La CDA-AMC indicó que las limitaciones asociadas con el ECA incluyen la falta de ajustes para pruebas estadísticas múltiples (distintas del análisis primario de eficacia primaria), incertidumbre con la durabilidad del efecto del tratamiento, los resultados del paciente más allá de las 48 semanas posteriores al trasplante, y falta de evidencia comparativa en un entorno de terapia anticipada real (inicio de terapia anticipada con cargas virales ≥ 1000 copias/mL, siendo de 151 copias/ml en el estudio).

Adicionalmente, los resultados de rentabilidad revelaron que la adición de letermovir a la atención habitual resultó en una relación costo-utilidad incremental (RCUI) de \$27 990 por AVAC ganado. Sin embargo, tras ajustar el análisis para tener en cuenta varias limitaciones, como la incertidumbre sobre el beneficio en la mortalidad y la duración variable e incierta del tratamiento, se encontró que la RCUI fue más alta, ascendiendo a \$51 052 (equivalente a S/ 122.412,49, tasa de cambio del 26 de noviembre de 2025) por AVAC ganado en comparación con la atención habitual sola. El equipo evaluador de la CDA-AMC consideró que para mejorar la rentabilidad de letermovir para todos los pacientes que cumplen con la indicación aprobada podría ser necesario considerar una reducción en su precio, aunque no especifican de cuánto.

El ECA multicéntrico de fase III, de superioridad y doble ciego de Marty et al. (NCT02137772) tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de letermovir para la profilaxis del CMV después del trasplante en receptores seropositivos para CMV (Marty et al., 2017). La población incluyó a pacientes de 18 años o más que se sometieron a un primer trasplante alogénico de células hematopoyéticas y tenían seropositividad documentada para CMV dentro del año previo al TCMH, un nivel indetectable de ADN de CMV en plasma dentro de los 5 días anteriores a la aleatorización, y podían comenzar a recibir letermovir (oral o intravenoso) o placebo dentro de los 28 días posteriores al trasplante hasta la semana 14 posterior al mismo. Los autores excluyeron a aquellos pacientes con las siguientes condiciones: i) insuficiencia hepática grave, ii) un aclaramiento de creatinina estimado de menos de 10 ml por minuto, y iii) la recepción

actual o reciente de agentes antivirales con actividad anti-CMV. Este estudio incluyó pacientes de alto y bajo riesgo de enfermedad por CMV.

Este ECA fue un estudio estratificado según el sitio del ensayo (67 centros de 20 países, incluyendo Brasil y Perú) y el riesgo de enfermedad por CMV (alto y bajo riesgo de reactivación y enfermedad por CMV). El presente estudio incluyó a la población de la pregunta PICO (aunque también incluyó pacientes de bajo y alto¹² riesgo de reactivación por CMV), la intervención, el comparador y los desenlaces de interés del presente dictamen de ETS. Todos los pacientes que no cumplieron con la definición de alto riesgo se consideraron de bajo riesgo. Durante el estudio no se permitió el uso concomitante de ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y/o cidofovir para la prevención o tratamiento de infección por CMV. No obstante, sí se permitió el uso de aciclovir, valaciclovir o famciclovir como profilaxis y tratamiento del virus herpes simple y del virus de varicela zóster.

El tamizaje de los participantes podía iniciar durante los 15 días previos o posteriores al trasplante, considerando que el inicio de letermovir o placebo debía realizarse dentro de los 28 días posteriores al trasplante. Se realizó la prueba de PCR para CMV una vez por semana desde el tamizaje hasta la aleatorización para minimizar el ingreso al estudio de pacientes con replicación activa de CMV. El día del enrolamiento se confirmaba la elegibilidad y debían contar con una prueba de PCR negativa para CMV dentro de los cinco días previos a la aleatorización. Como parte del seguimiento, los pacientes fueron evaluados semanalmente hasta la semana 14, luego cada 2 semanas hasta la semana 24 y cada dos meses a partir de entonces hasta la semana 48 después del trasplante. En cada visita de seguimiento se realizaba una prueba de PCR para detectar viremia por CMV. Los pacientes que desarrollaron una infección por CMV clínicamente significativa (definida como enfermedad por CMV o viremia por CMV que condujo a una terapia anticipada) interrumpieron el régimen y comenzaron terapia anti CMV de acuerdo con la práctica clínica.

El desenlace principal fue la proporción de pacientes con infección por CMV significativa a la semana 24 después del TCMH; el desenlace secundario fue la proporción de pacientes con infección por CMV significativa a la semana 14 después del TCMH; y otros desenlaces fueron la mortalidad acumulada por todas las causas, la incidencia y tiempo de injerto, la incidencia de EICH aguda y/o crónica, e infección. Los desenlaces principal y secundario fueron definidos como enfermedad por CMV o viremia por CMV que conduce al inicio de la terapia anticipada.

¹² El alto riesgo de reactivación del CMV y enfermedad por CMV se definió como el cumplimiento de uno o más de los siguientes criterios en el momento de la aleatorización: tener un donante emparentado con al menos una incompatibilidad en uno de los tres loci de genes HLA especificados (HLA-A, B o DR); tener un donante no emparentado con al menos una incompatibilidad en uno de los cuatro loci de genes HLA especificados (HLA-A, B, C y DRB1); tener un donante haploidéntico; el uso de sangre del cordón umbilical como fuente de células madre; el uso de injertos ex vivo depletados de células T; y tener enfermedad de injerto contra huésped (EICH) de grado 2 o mayor que condujo al uso de 1 mg o más de prednisona (o su equivalente) por kilogramo de peso corporal por día.

Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de letermovir o placebo fueron incluidos en el análisis de seguridad. Los datos de eventos adversos fueron tomados en consideración hasta la semana 16 posterior al trasplante. Sólo los eventos adversos serios, a consideración del investigador, fueron seguidos hasta la semana 48 posterior al trasplante. Los resultados de los pacientes que interrumpieron el ensayo antes de la semana 24 por cualquier motivo o que no tenían datos en la semana 24 fueron imputados con relación al desenlace principal.

Se incluyó a 495 pacientes que fueron distribuidos en el grupo letermovir (n = 325) y en el grupo placebo (n = 170) para el análisis final. Para este análisis se excluyeron a los participantes que tuvieron viremia detectable para CMV al momento de la aleatorización (48 del grupo intervención y 22 del grupo placebo). Un total de 147 pacientes (26.0 %) recibieron el régimen asignado por vía intravenosa durante una mediana de 12 días, ya sea letermovir 480 mg por día, letermovir 240 mg por día cuando recibían ciclosporina concomitantemente, o las mismas dosis para aquellos que recibieron placebo. Se tuvo en cuenta que el inicio de terapia intravenosa se relacionó a la falta de tolerancia oral. Cuando el paciente toleraba la vía oral se administró o se cambió a letermovir/placebo en tabletas. De esta manera, 99 pacientes recibieron letermovir y 48 placebo. El tiempo de inicio de letermovir o placebo tuvo una mediana de 9 días (rango intercuartílico [RIC]: 0 a 28) después del trasplante y la mediana de duración del régimen del ECA fue de 82 días (RIC: 1 a 113) en el grupo de letermovir, en comparación con 56 días (RIC: 4 a 115) en el grupo de placebo. La media de edad fue de 53 años (RIC: 18 a 75) en el grupo de letermovir, en comparación con 54 años (RIC: 19 a 78) en el grupo de placebo. En general, hubo una mayor proporción de varones (56.9 %), pacientes de raza blanca (81,9 %) y pacientes con bajo riesgo de CMV (69 %). El resto de las características basales estuvieron equilibradas entre ambos brazos. Los pacientes con alto riesgo de CMV fueron un total de 147 (n de placebo = 45 y n de letermovir = 102).

A la semana 14 después del TCMH se observó una diferencia de -31,3 % (IC 95 % - 39,9 % a -22,6 %, p < 0.001) a favor de letermovir en comparación con placebo para el desenlace de infección por CMV clínicamente significativa, tras ajustar por riesgo de CMV. Esto significa que el riesgo de desarrollar una infección por CMV clínicamente significativa fue 31,3 puntos porcentuales menor en el grupo tratado con letermovir en comparación con el grupo placebo a la semana 14 después del TCMH. Al respecto, se presentó un 19,1 % (62/325 casos) de infección por CMV clínicamente significativa en el grupo letermovir y un 50 % (85/170 casos) en el grupo placebo. A partir de estos datos, el equipo técnico del IETSI estimó un RR de 0,38 (IC 95 % 0,29 a 0,49, p < 0,001)¹³ a favor de letermovir. Por lo tanto, los pacientes que reciben letermovir tienen 62 % menos riesgo de desarrollar infección por CMV clínicamente significativa en comparación con aquellos que reciben placebo durante las primeras 14 semanas de seguimiento.

¹³El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 62 85 263 85` en el software Stata 19.0.

En la semana 24 después del TCMH se encontró una diferencia de -23,5 % (IC 95 % -32,5 % a -14,6 %, $p < 0,001$) a favor de letermovir respecto al desenlace de infección por CMV clínicamente significativa y después de ajustar por estrato de riesgo de CMV, lo cual resultó estadísticamente significativo. Esto indica que el riesgo de desarrollar una infección por CMV clínicamente significativa fue 23,5 puntos porcentuales menor en el grupo tratado con letermovir en comparación con el grupo de placebo en la semana 24 después del TCMH.

En el análisis de los pacientes con alto riesgo de reactivación y enfermedad por CMV¹⁴, los autores reportaron una diferencia de -41,6 % (IC 95 %: -58,0 % a -25,2 %) a favor de letermovir a las 14 semanas de seguimiento. En este grupo, los autores encontraron un 20,6 % de casos ($n = 21/102$) de infección por CMV clínicamente significativa en quienes recibieron letermovir y un 62,2 % de casos ($n = 28/45$) en quienes recibieron el placebo. Al respecto, el equipo técnico del IETSI obtuvo un RR estadísticamente significativo de 0,33 (IC 95 % 0,21 a 0,52, $p < 0,001$)¹⁵ a favor de letermovir. Por ello, aquellos que reciben letermovir en el grupo de alto riesgo de reactivación y enfermedad por CMV tienen 67 % menos de riesgo de infección por CMV clínicamente significativa en comparación con el placebo a las 14 semanas. Adicionalmente, en la semana 24 los autores hallaron un 42,2% de casos ($n = 43/102$) de infección por CMV clínicamente significativa en el grupo letermovir y un 73,3% ($n = 33/45$) en el grupo placebo. El equipo técnico del IETSI obtuvo un RR estadísticamente significativo de 0,57 (IC 95 % 0,43 a 0,77, $p < 0,001$)¹⁶ a favor de letermovir. Por este motivo, aquellos que reciben letermovir en el grupo de alto riesgo de reactivación y enfermedad por CMV tienen 43 % menos de riesgo de infección por CMV clínicamente significativa en comparación con el placebo a las 24 semanas.

Asimismo, los autores reportaron que la mortalidad por todas las causas en la semana 24 después del TCMH fue menor entre los que recibieron letermovir (10,2 %; IC 95 %: 6,8 a 13,6) en comparación con el placebo (15,9 %; IC 95 %: 10,2 a 21,6), con un resultado estadísticamente significativo ($p = 0,03$). Por otro lado, la mortalidad por todas las causas en la semana 48 posterior al TCMH fue de 20,9 % en aquellos que recibieron letermovir (IC 95 %: 16,2 a 25,6) y 25,5 % en el grupo que recibió placebo (IC 95 %: 18,5 a 32,5), sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo ($p = 0,12$).

En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias en el desarrollo de al menos un evento adverso (EA) entre letermovir (97,9 %) y el placebo (100 %) hasta la semana 16 después del TCMH ($p = 0,07$). Los EA más frecuentes fueron la EICH (39,1 % para letermovir y 38,5 % para placebo, $p = 0,96$), diarrea (26 % para letermovir y 24,5 % para placebo, $p = 0,77$) y náuseas (26,5 % para letermovir y 23,4 % para placebo, $p = 0,49$), entre

¹⁴ El análisis incluyó a los pacientes que no completaron el tratamiento, quienes fueron considerados como fracasos.

¹⁵ El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 21 28 81 17` en el software Stata 19.0.

¹⁶ El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 43 33 59 12` en el software Stata 19.0.

otros, aunque ninguno mostró diferencias entre ambos grupos ($p > 0,05$). Por otro lado, los autores reportaron que el 51,7% en el grupo letermovir y 56,8% en el grupo placebo presentaron eventos adversos serios (EAs). No obstante, se registraron escasos EAs relacionados a letermovir (3 en el grupo letermovir y 3 en el grupo placebo), y ningún fallecimiento relacionado a este. La principal razón de discontinuación de letermovir fue la infección por CMV clínicamente significativa. El tiempo transcurrido hasta el prendimiento del injerto entre los pacientes que comenzaron con letermovir o placebo antes del prendimiento fue similar en ambos grupos.

Para este mismo ECA (Marty et al., 2017) se realizó en una nueva publicación (Ljungman et al., 2020) con un análisis de mortalidad de la profilaxis de CMV en receptores seropositivos de una TCMH. De los 495 pacientes que fueron analizados en el ECA fase 3 de Marty et al., se analizaron 437 participantes con datos de estado vital disponibles hasta la semana 48 posterior al trasplante. La incidencia de mortalidad por todas las causas fue de 76/325 (23,4 %) en el grupo de letermovir y de 46/170 (27,1 %) en el grupo de placebo.

En el estudio de Ljungman et al., el desenlace principal fue la mortalidad por todas las causas, definido como muerte debida a cualquier causa hasta la semana 48 posterior al trasplante. El análisis se realizó mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el tiempo transcurrido hasta la mortalidad por todas las causas, por grupo de tratamiento (letermovir y placebo). Se proporcionó un valor p nominal bilateral para las diferencias entre grupos en el tiempo transcurrido hasta la mortalidad por todas las causas mediante la prueba de rangos logarítmicos estratificada por riesgo de reactivación del CMV al inicio.

La tasa de eventos de Kaplan-Meier para mortalidad por todas las causas en la semana 24 posterior al TCMH fue menor en el grupo de letermovir (12,1 %; IC 95 %: 8,6 a 15,7 %) en comparación con el grupo placebo (17,2 %; IC 95 %: 11,5 a 22,9 %), con una diferencia estadísticamente significativa (prueba de log-rank, p bilateral = 0,04). Después de ajustar por edad, riesgo basal de reactivación del CMV y EICH aguda grados II a IV, el *hazard ratio* (HR) para la mortalidad por todas las causas fue de 0,58 (IC 95 %: 0,35 a 0,98; $p = 0,04$) en el modelo seleccionado. La tasa de eventos de Kaplan-Meier para la mortalidad por todas las causas en la semana 48 después del TCMH fue numéricamente menor en el grupo de letermovir (23,8 %; IC 95 %: 19,1 a 28,5 %) en comparación con el grupo de placebo (27,6 %; IC 95 %: 20,8 a 34,4 %), pero no fue estadísticamente significativo (p bilateral = 0,21).

Adicionalmente, los autores reportaron que para la semana 48, la incidencia de mortalidad por todas las causas en el grupo placebo fue mayor en pacientes con infección por CMV clínicamente significativa (31 %) que en pacientes sin infección por CMV clínicamente significativa (18,2 %; $p = 0,02$) con un HR estadísticamente significativo de 2,34 (IC 95 %: 1,17 a 4,67), a pesar del uso de terapia anticipada. En el grupo de letermovir, la incidencia de mortalidad por todas las causas fue similar en

pacientes con o sin infección por CMV clínicamente significativa hasta la semana 24 posterior al TCMH (15,8 % frente a 19,4 %, respectivamente), con un HR no estadísticamente significativo de 1,15 (IC 95 %: 0,56 a 2,37).

Al realizar la evaluación crítica, el ECA de Marty et al. fue considerado de bajo riesgo de sesgo según la herramienta RoB-1 (Tabla S6). Con respecto a los dominios evaluados, los autores describieron la generación de la secuencia aleatoria, que hubo ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes, del personal y de los evaluadores de los desenlaces. Asimismo, de acuerdo con el protocolo del estudio, no se identificó reporte selectivo de resultados. Por lo tanto, estos dominios fueron considerados de bajo riesgo de sesgo.

Por otro lado, los autores señalaron que realizaron imputación de datos para el desenlace primario (infección por CMV clínicamente significativa) en aquellos pacientes que discontinuaron el tratamiento (17,2 % en letermovir y 15,9 % en placebo) o tenían datos faltantes antes de las 24 semanas asumiendo un resultado desfavorable para ellos. Esto podría introducir un sesgo al sobreestimar la incidencia de los eventos del desenlace y el no poder evaluar otras variables que podrían estar relacionadas con la pérdida de estos pacientes. Por este motivo, el dominio de datos de resultados incompletos fue considerado como alguna preocupación. Adicionalmente, los autores señalan que el estudio incluyó 20 países, pero sólo se incluyeron 2 países de Latinoamérica (Brasil y Perú) y no se especificó el número de participantes por país. Asimismo, la población del estudio estaba compuesta principalmente por personas de raza blanca. Estos dos motivos pueden limitar la generalización de los resultados a poblaciones más diversas en términos de genética y respuesta al tratamiento, así como para el contexto de EsSalud. El financiamiento fue brindado por el fabricante de letermovir, 7/23 (30,4 %) autores mantenían vínculos con la empresa fabricante, y no se precisa si el fabricante estuvo involucrado en el análisis de datos o en la validación de los resultados. En relación con los hallazgos de mortalidad, estos sugieren que letermovir podría ofrecer beneficios significativos en términos de supervivencia en fases tempranas postrasplante (hasta las 24 semanas), pero su impacto no parece extenderse más allá de este período inicial ni difiere para el subgrupo de alto riesgo.

Respecto al análisis crítico del estudio de Ljugman, este estudio tuvo las mismas limitaciones que el ECA de Marty et al. en el que se basó. Adicionalmente, el estudio sólo tuvo acceso a aquellos pacientes que fueron inicialmente enrolados en el estudio de Marty et al, y de los que se pudo obtener información respecto a su estado vital, por otro lado, la población de pacientes incluidos debía cumplir con criterios específicos para ser enrolados como el haber participado en el ECA previo y haber recibido la droga de estudio lo cual limita la generalización de los resultados. Además, el análisis *post hoc* de la mortalidad fue considerado exploratorio por los autores del estudio, quienes reportaron que el estudio no tenía potencia suficiente para realizar el análisis de mortalidad a largo plazo (48 semanas). Esto debido a que el tamaño de la muestra fue calculado para el ECA de Marty, mientras que para este estudio se realizaron los análisis

con los datos disponibles respecto al estado vital, lo cual limita su potencia estadística. Además, el estudio no fue diseñado para evaluar nuevos desenlaces respecto al seguimiento a largo plazo, los que solo podrían ser reportados descriptivamente. Por último, todos los investigadores del estudio tuvieron conflictos de interés con el fabricante de letermovir.

El ECA multicéntrico de fase III, de superioridad y doble ciego de Russo et al. (NCT03930615) tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de extender la duración de la profilaxis con letermovir de 100 a 200 días en receptores de TCMH alogénicos seropositivos para CMV que permanecían en alto riesgo de infección por CMV clínicamente significativa 100 días después del trasplante (Russo et al., 2024). Este ECA fue estratificado según el centro de estudio, habiéndose realizado en 32 hospitales de 6 países (Francia, Alemania, Italia, Japón, Reino Unido y Estados Unidos), y por su condición de donación haploidéntica. El estudio incluyó a la población de interés del presente dictamen de ETS (pacientes de alto riesgo de reactivación por CMV y con un TCMH haploidéntico).

Los autores incluyeron a pacientes mayores de 18 años, receptores de TCMH alogénico dentro de los 100 días previos a la aleatorización, que tenían ADN de CMV indetectable en muestras de plasma recolectadas dentro de los 14 días previos a la aleatorización, que habían recibido letermovir como profilaxis primaria iniciada dentro de 28 días posteriores al TCMH, que continuaron hasta 100 días después del trasplante, y que tenían un alto riesgo de infección por CMV clínicamente significativa¹⁷. Por otro lado, los autores excluyeron a quienes tuvieron las siguientes condiciones: i) insuficiencia hepática grave, ii) insuficiencia renal terminal con un aclaramiento de creatinina estimado de hasta 10 ml/min, iii) tratamiento actual o reciente (dentro de los 7 días anteriores a la selección) con agentes antivirales con actividad anti-CMV, iv) antecedente de enfermedad de órganos diana por CMV, v) haber recibido terapia anticipada anti-CMV antes de la aleatorización, y vi) antecedente de más de 14 días de interrupción de letermovir durante los primeros 100 días después del TCMH antes de la aleatorización.

Este ECA tuvo los siguientes desenlaces relevantes para el presente dictamen de ETS: proporción de pacientes con infección por CMV clínicamente significativa¹⁸ a la semana 28, 38 y 48 después del TCMH, la mortalidad por todas las causas a la semana 28 y 48, los eventos adversos y la interrupción del tratamiento debido a estas.

¹⁷ El alto riesgo de infección, enfermedad o ambas por citomegalovirus se definió como el cumplimiento de uno o más de los siguientes criterios: tener un donante emparentado con al menos una incompatibilidad en uno de los tres loci de genes HLA especificados (HLA-A, HLA-B o HLA-DR); tener un donante no emparentado con al menos una incompatibilidad en uno de los cuatro loci de genes HLA especificados (HLA-A, HLA-B, HLA-C o HLA-DRB1); tener un donante haploidéntico; tener sangre del cordón umbilical como fuente de células madre; receptores de injertos ex vivo con depleción de células T, globulina antitímocítica o alemtuzumab; o tener EICH u otras afecciones que requieran el uso de prednisona sistémica.

¹⁸ Se define como el inicio de una terapia anticipada para una viremia por CMV documentada, la aparición de una enfermedad en órganos diana por citomegalovirus, o ambas.

Los investigadores midieron la carga viral del ADN del CMV cada dos semanas desde la semana 14 hasta la semana 40 y, posteriormente, cada cuatro semanas hasta la semana 48, así como en la visita por infección por CMV o en la visita de interrupción temprana de la profilaxis. Este esquema permitió evaluar la eficacia y seguridad de extender la duración de la profilaxis con letermovir de 100 a 200 días en receptores de TCMH alogénicos seropositivos para CMV que permanecían en alto riesgo de infección por CMV clínicamente significativa a los 100 días postrasplante.

Los autores incluyeron 218 pacientes que fueron distribuidos en el grupo letermovir (n = 144) y en el grupo placebo (n = 74) para el análisis final por intención a tratar. Del total de pacientes, 181 (83 %) completaron el estudio. La mediana de duración de la administración de letermovir fue de 98 días (RIC: 9 a 109) y de 97 días (RIC: 18 a 106) en el grupo de placebo. En general, hubo una mayor proporción de varones (61,9 %). La media de edad fue de 55 años (RIC: 22 a 74) en el grupo de letermovir y de 55 años (RIC: 20 a 74) en el grupo de placebo. La proporción de donantes seropositivos para CMV fue mayor en el grupo de placebo (n = 56; 76 %) que en el grupo de letermovir (n = 86; 60 %). El resto de las características basales estuvieron equilibradas entre ambos brazos, incluido el riesgo de infección tardía por CMV.

De esta manera, usando un enfoque de fracaso observado¹⁹, la proporción de participantes que presentaron falla²⁰ desde el inicio (100 días después del TCMH) hasta la semana 28 (200 días después del TCMH) fue menor en el grupo de letermovir (3 %) que en el grupo de placebo (19 %) con una diferencia de tratamiento de -16,1 % (IC 95 %: -25,8 a -6,5; p < 0,001). De ellos, la proporción de participantes con infección por CMV clínicamente significativa desde el inicio (100 días después del TCMH) hasta la semana 28 (200 días después del TCMH) fue menor en el grupo de letermovir (1 %) que en el grupo de placebo (18 %). Para este desenlace el equipo técnico del IETSI obtuvo un RR estadísticamente significativo de 0,08 (IC 95 % 0,02 a 0,34, p < 0,001)²¹. Por lo tanto, aquellos pacientes que recibieron letermovir tuvieron 92% menos riesgo de presentar infección por CMV clínicamente significativa en comparación con los que recibieron placebo. Asimismo, el tiempo hasta la aparición de una infección por CMV clínicamente significativa se retrasó en el grupo de letermovir en comparación con el grupo placebo desde el inicio hasta la semana 28 (p < 0,001). En la semana 38 posterior al TCMH se observó una diferencia en la incidencia de infección por CMV clínicamente significativa de -5,7 % (IC 95 %: -16,8 a 5,4) entre el grupo de letermovir y el grupo de placebo, pero no obtuvo una diferencia estadísticamente significativa (p = 0,16). Del mismo modo, en la semana 48 posterior al TCMH, se observó una diferencia de -5,7 % (IC 95 %: -16,8 a 5,4) en el mismo desenlace, que tampoco alcanzó significancia estadística (p = 0,16). De igual forma, el tiempo hasta la aparición de una infección por

¹⁹ Enfoque para manejar los datos faltantes. Fracaso se definió como cualquier participante que desarrolló una infección por CMV clínicamente significativa o abandonó prematuramente el estudio debido a viremia por CMV.

²⁰ La falla se definió como todos los participantes que desarrollaron una infección por CMV clínicamente significativa o abandonaron prematuramente el estudio con viremia por CMV.

²¹ El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando csi 2 13 142 61 en el software Stata 19.0.

CMV clínicamente significativa desde el inicio del tratamiento hasta la semana 48 fue similar entre ambos grupos ($p = 0,14$). Por otro lado, la proporción de participantes que iniciaron terapia anticipada para viremia por CMV hasta la semana 28 en el grupo de letermovir ($n = 3$; 2 %) fue estadísticamente menor ($p < 0,001$) que en el grupo placebo ($n = 12$; 16 %). Estos resultados sugieren que el efecto protector del letermovir respecto a la infección por CMV clínicamente significativa puede disminuir con el tiempo después del TCMH, ya que solo obtuvo una diferencia significativa hasta la semana 28 posterior al TCMH, pero no en la semana 38 y 48.

La mortalidad por todas las causas en la semana 28 después del TCMH fue similar entre ambos grupos, con un 2 % en el grupo de letermovir y 1 % en el grupo de placebo y una diferencia de tratamiento de +0,7 % (IC 95 %: -3,8 a +5,3, $p = 0,62$). Similarmente, en la semana 48 después del TCMH, la mortalidad por todas las causas también fue similar entre ambos grupos, con un 8 % en el grupo de letermovir y 8 % en el grupo de placebo, obteniendo una diferencia de tratamiento de +0,3 % (IC 95 %: -7,9 a +8,4, $p = 0,53$). Estos hallazgos sugieren que la profilaxis con letermovir no mostró un impacto significativo en la mortalidad por todas las causas tanto en la semana 28 como en la semana 48 después del TCMH en comparación con el grupo que recibió placebo.

En cuanto a la seguridad, el desarrollo de al menos un EA fue similar entre ambos grupos, con un 89 % en el grupo de letermovir y 93 % en el grupo de placebo y una diferencia de -4,4 % (IC 95 %: -11,8 a +4,7) durante 48 semanas. Esto fue similar a lo obtenido por el equipo técnico del IETSI (RR: 0,95; IC 95 %: 0,87 a 1,04, $p = 0,30$)²². Los EA más frecuentes fueron similares entre ambos grupos, con mayor reporte de la EICH (30 % en el grupo letermovir vs. 31 % en el grupo placebo), la diarrea (12 % para ambos grupos), y las náuseas (11 % en el grupo letermovir y 18 % en el grupo placebo). Ningún participante recibió una reducción de dosis debido a EAs reportados o interrumpió alguno de los tratamientos debido a toxicidad relacionada con el fármaco. Además, no se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento. El número de participantes con recaída de leucemia mieloide aguda fue mayor en el grupo de letermovir (6 %) que en el grupo de placebo (1 %); sin embargo, refieren que esta diferencia no fue estadísticamente significativa, pero los autores no reportaron el valor p . Por este motivo, el equipo técnico del IETSI realizó el cálculo obteniendo un RR de 4,6 (IC 95 % 0,60 a 35,8, $p = 0,10$)²³, sin mostrar una diferencia estadísticamente significativa. La principal razón de discontinuación del tratamiento fue el retiro del consentimiento en un 14,6 % y el fallecimiento en un 12,6 %. De los participantes que retiraron el consentimiento en el grupo letermovir ($n = 12$), seis informaron de un deseo de no continuar participando en el estudio, cuatro reportaron problemas de transporte o logísticos, y dos interrumpieron el tratamiento debido a EA (uno debido a náuseas y otro debido a

²²El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 128 69 16 5` en el software Stata v19.0.

²³El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 9 1 135 73` en el software Stata 19.0.

vómitos). En el grupo de placebo, dos participantes retiraron su consentimiento debido a no querer continuar participando en el estudio.

Respecto al análisis crítico del ECA, el estudio fue considerado como riesgo de sesgo bajo según la herramienta RoB 1 (Tabla S6). Los autores describen que se realizó una aleatorización por secuencia aleatoria y que se estratificó por centro y tipo de trasplante. Además, hubo cegamiento de los participantes e investigadores, se describe que la intervención y el placebo no se podían diferenciar, con un bajo riesgo de sesgo en las desviaciones de la intervención. Respecto a los datos faltantes, se clasifica como alguna preocupación debido a que hubo una pérdida del 18 % en el grupo letermovir y del 15 % en el grupo placebo (por retiro voluntario y muerte), pero describen que utilizaron un método para el manejo de datos faltantes y el desenlace principal tenía una medida objetiva, por lo que se reduce el riesgo de su sobreestimación. Para la medición de resultados se utilizaron mediciones objetivas como pruebas para detección de viremia por CMV, por lo que el riesgo de sesgo de este dominio es bajo. Finalmente, no hubo un reporte selectivo de resultados.

Adicionalmente, la población del estudio estaba compuesta principalmente por personas de raza blanca (79.4 %) y europeos (68.9 %) lo que puede limitar la generalización de los resultados a la población del contexto de EsSalud. Otras limitaciones que podrían afectar la generalización de los resultados obtenidos son la falta de información respecto a otros factores de riesgo para la reactivación de la infección por CMV como el uso de ciclofosfamida posterior al trasplante y no se tuvo documentación sobre la adherencia a la profilaxis a letermovir durante los primeros 100 días. Finalmente, no se pudo establecer un beneficio en la mortalidad en este estudio dado que los participantes fueron asignados aleatoriamente después de recibir profilaxis con letermovir durante 100 días después del trasplante, el diseño no permitió tener en cuenta las muertes o los casos de infección por CMV clínicamente significativos que se habían producido antes del ingreso al estudio. Por lo tanto, los pacientes con el mayor riesgo de mortalidad relacionada con el CMV podrían haber sido excluidos del estudio.

El financiamiento fue proporcionado por la industria farmacéutica quien participó en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de datos, la redacción del informe y la aprobación para su publicación. Además, cinco de los diez (50 %) autores mantuvieron vínculos con la compañía farmacéutica (recibieron subvenciones para investigación o se desempeñaron como miembros del consejo asesor o consultor). Esto introduce una preocupación sobre el sesgo de patrocinio en la publicación y podría tener un impacto en cómo se presentan e interpretan los hallazgos del estudio.

En resumen, las cuatro GPC recomiendan la profilaxis con letermovir en pacientes adultos receptores de TCMH con riesgo de reactivación de CMV. Tres de las guías (*SADI 2023*; Hakki et al., 2021; Ljungman et al., 2019) se basan en el ECA de Marty et al., 2017 y recomiendan la profilaxis hasta el día 100 luego del trasplante, mientras que

la cuarta GPC (Khawaja et al., 2025) extiende la recomendación de profilaxis hasta el día 200 luego del trasplante basándose en el ECA de Russo et al., 2024. Todas las GPC presentan limitaciones metodológicas respecto al dominio 3 del AGREE II, pero tienen recomendaciones graduadas y muestran la evidencia utilizada para su formulación.

Por otro lado, la ETS de CONETEC menciona que letermovir podría reducir la infección por CMV en un rango de seguimiento de 24 a 58 semanas, pero no emite una recomendación respecto a su uso. Sin embargo, las ETS de NICE, SMC y CAD recomiendan letermovir con base en el ECA de Marty et al. y concluyeron que la tecnología era costo-efectiva para sus contextos.

En los ECA de Marty et al. y Russo et al., letermovir demostró eficacia para el desenlace de infección por CMV clínicamente significativa durante las semanas 14, 24 y 28 posterior al TCMH. Este beneficio no se evidenció a las semanas 38, 48 y 58, lo que sugeriría que el efecto protector de letermovir no se mantiene en el seguimiento a más largo plazo. Por otro lado, para ambos ECA y para el estudio de Ljungman et al, no se observaron diferencias consistentes a largo plazo entre letermovir y placebo en la mortalidad por todas las causas, dado que, si bien se evidenció una reducción a favor de letermovir hasta la semana 24, esta no se mantuvo para las semanas 28 y 48. Sin embargo, el estudio de Ljungman et al. reportó que la mortalidad por todas las causas fue mayor en los pacientes con infección por CMV clínicamente significativa y que habían recibido placebo en la semana 48. Asimismo, en los estudios de Marty et al. y Russo et al, no se hallaron diferencias relevantes en la frecuencia de eventos adversos entre los grupos, reportándose eventos adversos serios relacionados con letermovir en menos del 1 % (Marty et al., 2017). Todos estos desenlaces fueron considerados en la pregunta PICO del presente dictamen. Adicionalmente, ambos ECA tuvieron un riesgo de sesgo bajo tras la evaluación crítica del equipo técnico del IETSI.

El uso de letermovir como profilaxis en pacientes receptores de TCMH podría ofrecer ventajas al evitar complicaciones potencialmente mortales, reducir la morbilidad relacionada con la infección por CMV y mitigar el impacto de tratamientos prolongados adicionales como mielosupresión por el inicio de la terapia anticipada con antivirales como ganciclovir (CADTH Canadian Drug Expert, 2018). Por otro lado, una reducción de la terapia anticipada podría reducir la necesidad de nuevas hospitalizaciones (European Medicines Agency, 2017).

La infección por CMV representa una de las principales complicaciones infecciosas en pacientes receptores de TCMH, considerando que la prevalencia de seropositividad para CMV en población general varía entre el 40 y el 100 % (Griffiths & Reeves, 2021). Estos pacientes se encuentran en riesgo de reactivación y enfermedad por CMV que resulta en un incremento en la morbilidad y mortalidad (Chen et al., 2018). En pacientes pos TCMH con factores de riesgo para reactivación, las opciones de manejo son la administración de profilaxis (con agentes como letermovir) o la terapia anticipada que incluye la vigilancia de positividad de la carga viral para CMV (Ljungman et al., 2020).

Sin embargo, cualquier nivel de viremia de CMV está asociada con un mayor riesgo de enfermedad fúngica invasiva, enfermedades bacterianas sistémicas, de EICH aguda y crónica y también es un factor de riesgo independiente de mortalidad, por lo que letermovir ofrecería una alternativa, como profilaxis, segura y eficaz (Boeckh, 2011; Teira et al., 2016). Los ECA incluidos en el presente dictamen (Marty et al., 2017; Russo et al., 2024) hallaron que letermovir reduce la infección por CMV clínicamente significativa hasta la semana 28 en comparación a placebo y no hallaron diferencias en la presentación de eventos adversos por lo que sería una alternativa eficaz y segura en población de trasplantados con alto riesgo de reactivación de CMV. Sin embargo, la evidencia es limitada respecto a su eficacia en infección clínicamente significativa más allá de las 28 semanas. Además, el tiempo en el que se indicaría la profilaxis resulta importante dado que el riesgo de reactivación de CMV va disminuyendo después de los 100 días posteriores al TCMH ya que el sistema inmune se reconstituye y se reducen las dosis de los inmunosupresores (Sperotto et al., 2021). Si bien los estudios actuales han hallado beneficios sólo hasta la semana 28, estos se reflejan en desenlaces críticos como la infección clínicamente significativa por CMV y la mortalidad por todas las causas para pacientes sometidos a TCMH, tanto con alto como bajo riesgo de reactivación de infección por CMV. No obstante, aun durante la administración de letermovir como profilaxis, es necesario realizar un seguimiento periódico de la carga viral de CMV. En caso de detectarse viremia por encima del umbral establecido por la institución, se debe discontinuar letermovir e iniciar terapia anticipada. Asimismo, si no fuera posible continuar la profilaxis con letermovir más allá del día 100 posterior al trasplante, se recomienda mantener la vigilancia de la carga viral para CMV y considerar el inicio de terapia anticipada cuando corresponda (Khawaja et al., 2025).

En conclusión, se consideraron los siguientes argumentos para la toma de decisión respecto al uso de la tecnología sanitaria solicitada: i) Actualmente, los pacientes adultos receptores de TCMH con alto riesgo de reactivación y enfermedad por CMV atendidos en EsSalud no cuentan con una opción profiláctica para infección por CMV. ii) Las GPC incluidas recomiendan el uso de profilaxis con letermovir en esta población de pacientes en base a dos ECA, con una duración de hasta 200 días luego del TCMH. iii) Las ETS incluidas aprobaron el uso de letermovir como una opción eficaz y segura para la prevención de la enfermedad por CMV después de un TCMH alogénico en receptores seropositivos para CMV. Además, algunas de ellas lo consideraron como una alternativa costo-efectiva para sus contextos. iv) La evidencia proveniente de los ECA reportó que letermovir reduce la incidencia de infección por CMV clínicamente significativa en el grupo de alto riesgo de reactivación y enfermedad por CMV hasta la semana 28. Además, respecto al desenlace de mortalidad por todas las causas, los estudios reportaron una diferencia a favor de letermovir en comparación a placebo hasta la semana 24 para los pacientes con alto riesgo de reactivación y enfermedad por CMV. Adicionalmente, los ECA evidenciaron que letermovir cuenta con un perfil de seguridad aceptable. v) Por estos motivos, se consideró que letermovir podría brindar un beneficio al prevenir la infección por CMV clínicamente significativa durante las primeras semanas posteriores al TCMH. Esto considerando que la infección por CMV en pacientes

sometidos a TCMH incrementa la morbilidad, la mortalidad y el riesgo de enfermedad injerto contra huésped (EICH). No obstante, se recomienda implementar una estricta farmacovigilancia de los eventos adversos serios, así como establecer un registro institucional que permita recabar información sobre la mortalidad y los eventos adversos a largo plazo en los pacientes que reciban letermovir en EsSalud.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI aprueba el uso de letermovir para adultos receptores de trasplante alogénico de células hematopoyéticas con alto riesgo de reactivación y enfermedad por CMV como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años contados a partir de la fecha de su publicación. La continuidad de su aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agramonte-Vilca, M., Moscol-Chavez, K., Aranda-Gomero, L., Wong-Chang, A., Vilcarrero, S., & Copaja-Corzo, C. (2025). Mortality and associated factors in post-stem cell transplant patients: A two-year cohort in a public hospital in Peru. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 42, 252-262. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2025.423.14389>
- Akhmedov, M. (2021). Infectious complications in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Review of transplant-related risk factors and current state of prophylaxis. *Clinical Transplantation*, 35(2), e14172. <https://doi.org/10.1111/ctr.14172>
- Balassa, K., Danby, R., & Rocha, V. (2019). Haematopoietic stem cell transplants: Principles and indications. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*, 80(1), 33-39. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.1.33>
- Bazinet, A., & Popradi, G. (2019). A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 26(3), 187-191. <https://doi.org/10.3747/co.26.5033>
- Boeckh, M. (2011). Complications, diagnosis, management, and prevention of CMV infections: Current and future. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2011, 305-309. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.305>
- Brissot, E., Alsuliman, T., Beauvais, D., Bonnin, A., Mear, J.-B., Souchet, L., Villate, A., Yakoub-Agha, I., & Bazarbachi, A. (2020). [Antiviral prophylaxis for CMV, HSV/VZV and HBV in allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult patients: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bulletin Du Cancer*, 107(1S), S1-S6. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.09.002>
- CADTH Canadian Drug Expert. (2018). Committee Recommendation: Letermovir (Prevymis — Merck Canada Inc.). *CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Letermovir (Prevymis — Merck Canada Inc.): Indication: Cytomegalovirus Infection, Prophylaxis*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538995/>
- CONETEC (2025). Informe de evaluación de tecnologías sanitarias Rápido N°6: Letermovir- Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2019/09/informe-ets-n6-conetec-letermovir.pdf>
- Chemaly, R. F., Ullmann, A. J., Stoelben, S., Richard, M. P., Bornhäuser, M., Groth, C., Einsele, H., Silverman, M., Mullane, K. M., Brown, J., Nowak, H., Kölling, K., Stobernack, H. P., Lischka, P., Zimmermann, H., RübSamen-Schaeff, H., Champlin, R. E., & Ehninger, G. (2014). Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 370(19), 1781-1789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309533>
- Chen, K., Cheng, M. P., Hammond, S. P., Einsele, H., & Marty, F. M. (2018). Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Advances*, 2(16), 2159-2175. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016493>

- Cho, J. C., Le, A. D., & Locke, S. C. (2018). Letemovir for prophylaxis of cytomegalovirus in allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)*, 54(6), 361-368. <https://doi.org/10.1358/dot.2018.54.6.2833982>
- DIGEMID (2020a) Letemovir. Disponible en: digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2020/EE09216_FT_V01.pdf
- DIGEMID (2020b) Letemovir. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2020/EE09219_FT_V01.pdf
- D'Souza, A., Fretham, C., Lee, S. J., Arora, M., Brunner, J., Chhabra, S., Devine, S., Eapen, M., Hamadani, M., Hari, P., Pasquini, M. C., Perez, W., Phelan, R. A., Riches, M. L., Rizzo, J. D., Saber, W., Shaw, B. E., Spellman, S. R., Steinert, P., ... Horowitz, M. M. (2020). Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 26(8), e177-e182. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.04.013>
- Dziedzic, M., Sadowska-Krawczenko, I., & Styczynski, J. (2017). Risk Factors for Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Malignancies: Proposal for Classification. *Anticancer Research*, 37(12), 6551-6556. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12111>
- Emery, V., Zuckerman, M., Jackson, G., Aitken, C., Osman, H., Pagliuca, A., Potter, M., Peggs, K., Clark, A., British Committee for Standards in Haematology, British Society of Blood and Marrow Transplantation, & UK Virology Network. (2013). Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 162(1), 25-39. <https://doi.org/10.1111/bjh.12363>
- Gagelmann, N., Ljungman, P., Styczynski, J., & Kröger, N. (2018). Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 24(10), 2101-2109. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.05.017>
- Giménez, E., Torres, I., Albert, E., Piñana, J.-L., Hernández-Boluda, J.-C., Solano, C., & Navarro, D. (2019). Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 19(9), 2479-2494. <https://doi.org/10.1111/ajt.15515>
- Griffiths, P., & Reeves, M. (2021). Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nature Reviews. Microbiology*, 19(12), 759-773. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00582-z>
- European Medicines Agency. (2018). *Prevymis*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevymis>
- Guías de recomendaciones 2023. Estrategias de prevención de infecciones en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.* (s. f.). Recuperado 26 de noviembre de 2025, de

- <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/1709-guias-de-recomendaciones-2023-estrategias-de-prevencion-de-infecciones-en-receptores-de-trasplante-de-celulas-progenitoras-hematopoyeticas>
- Hakki, M., Aitken, S. L., Danziger-Isakov, L., Michaels, M. G., Carpenter, P. A., Chemaly, R. F., Papanicolaou, G. A., Boeckh, M., & Marty, F. M. (2021). American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3-Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*, 27(9), 707-719. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.05.001>
- Jaing, T.-H., Chang, T.-Y., Chen, S.-H., Wen, Y.-C., Yu, T.-J., Lee, C.-F., Yang, C.-P., & Tsay, P.-K. (2019). Factors associated with cytomegalovirus infection in children undergoing allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Medicine*, 98(4), e14172. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014172>
- Jakharia, N., Howard, D., & Riedel, D. J. (2021). CMV Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention and Treatment Strategies. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 13(3), 123-140. <https://doi.org/10.1007/s40506-021-00253-w>
- Khaddour, K., Hana, C. K., & Mewawalla, P. (2025). Hematopoietic Stem Cell Transplantation. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951/>
- Khawaja, F., Zamora, D., Yong, M. K., Hakki, M., Goscicki, B. K., Danziger-Isakov, L., Lin, A., Carpenter, P. A., Boeckh, M., Papanicolaou, G. A., Dadwal, S. S., & Chemaly, R. F. (2025). American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series #11: Updated Cytomegalovirus Guidelines in Hematopoietic Cell Transplant and Cellular Therapy Recipients. *Transplantation and Cellular Therapy*, 31(10), 727-741. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2025.06.025>
- Li, W.-W., Zhang, Y.-M., Shen, M.-Z., & Mo, X.-D. (2024). Efficacy and safety of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Science*, 6(1), e00178. <https://doi.org/10.1097/BS9.0000000000000178>
- Ljungman, P., de la Camara, R., Robin, C., Crocchiolo, R., Einsele, H., Hill, J. A., Hubacek, P., Navarro, D., Cordonnier, C., Ward, K. N., & 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group. (2019). 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). *The Lancet. Infectious Diseases*, 19(8), e260-e272. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30107-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30107-0)
- Ljungman, P., Schmitt, M., Marty, F. M., Maertens, J., Chemaly, R. F., Kartsonis, N. A., Butters, J. R., Wan, H., Teal, V. L., Sarratt, K., Murata, Y., Leavitt, R. Y., & Badshah, C. (2020). A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 70(8), 1525-1533. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz490>
- Marty, F. M., Ljungman, P., Chemaly, R. F., Maertens, J., Dadwal, S. S., Duarte, R. F., Haider, S., Ullmann, A. J., Katayama, Y., Brown, J., Mullane, K. M., Boeckh, M., Blumberg, E. A., Einsele, H., Snyderman, D. R., Kanda, Y., DiNubile, M. J., Teal,

- V. L., Wan, H., ... Badshah, C. (2017). Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 377(25), 2433-2444. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706640>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2019). *Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant*. Technology Appraisal Guidance Reference Number:TA591. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta591/chapter/2-Information-about-letermovir>
- Niederwieser, D., Baldomero, H., Bazuaye, N., Bupp, C., Chaudhri, N., Corbacioglu, S., Elhaddad, A., Frutos, C., Galeano, S., Hamad, N., Hamidieh, A. A., Hashmi, S., Ho, A., Horowitz, M. M., Iida, M., Jaimovich, G., Karduss, A., Koderá, Y., Kröger, N., ... Saber, W. (2022). One and a half million hematopoietic stem cell transplants: Continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica*, 107(5), 1045-1053. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279189>
- Olson, A. L., Politikos, I., Brunstein, C., Milano, F., Barker, J., Hill, J. A., & American Society for Transplantation and Cellular Therapy Cord Blood Special Interest Group. (2021). Guidelines for Infection Prophylaxis, Monitoring and Therapy in Cord Blood Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*, 27(5), 359-362. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.01.024>
- Piñana, J. L., Giménez, E., Vázquez, L., Marcos, M. Á., Guerreiro, M., Duarte, R., Pérez, A., de Miguel, C., Espigado, I., González-Vicent, M., Suarez-Lledó, M., García-Cadenas, I., Martino, R., Cedillo, A., Rovira, M., de la Cámara, R., Navarro, D., & Solano, C. (2024). 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). *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 16(1), e2024065. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2024.065>
- Prevymis | European Medicines Agency (EMA). (2018, julio 23). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevymis>
- Rotz, S. J., Bhatt, N. S., Hamilton, B. K., Duncan, C., Aljurf, M., Atsuta, Y., Beebe, K., Buchbinder, D., Burkhard, P., Carpenter, P. A., Chaudhri, N., Elemetry, M., Elsayy, M., Guilcher, G. M., Hamad, N., Karduss, A., Peric, Z., Purtill, D., Rizzo, D., ... Phelan, R. (2024). International Recommendations for Screening and Preventative Practices for Long-Term Survivors of Transplantation and Cellular Therapy: A 2023 Update. *Transplantation and Cellular Therapy*, 30(4), 349-385. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.12.001>
- Russo, D., Schmitt, M., Pilorge, S., Stelljes, M., Kawakita, T., Teal, V. L., Haber, B., Bopp, C., Dadwal, S. S., & Badshah, C. (2024). 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), e127-e135. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00344-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00344-7)
- Sahin, U., Toprak, S. K., Atilla, P. A., Atilla, E., & Demirel, T. (2016). An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 22(8), 505-514. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.05.006>

- Saullo, J. L., Li, Y., Messina, J. A., Thompson, J., Dalton, T., Giri, V. K., Reed, S. D., Miller, R., Horwitz, M. E., Alexander, B. D., & Sung, A. D. (2020). Cytomegalovirus in Allogeneic Hematopoietic Transplantation: Impact on Costs and Clinical Outcomes Using a Preemptive Strategy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 26(3), 568-580. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.11.005>
- Sperotto, A., Candoni, A., Gottardi, M., Facchin, G., Stella, R., De Marchi, R., Michelutti, A., Cavallin, M., Rosignoli, C., Patriarca, F., & Fanin, R. (2021). Cytomegalovirus Prophylaxis versus Pre-emptive Strategy: Different CD4+ and CD8+ T Cell Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*, 27(6), 518.e1-518.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.03.003>
- Teira, P., Battiwalla, M., Ramanathan, M., Barrett, A. J., Ahn, K. W., Chen, M., Green, J. S., Saad, A., Antin, J. H., Savani, B. N., Lazarus, H. M., Seftel, M., Saber, W., Marks, D., Aljurf, M., Norkin, M., Wingard, J. R., Lindemans, C. A., Boeckh, M., ... Auletta, J. J. (2016). Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: A CIBMTR analysis. *Blood*, 127(20), 2427-2438. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679639>
- The Scottish Medicines Consortium. (2019). *Ietermovir (Prevymis)*. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ietermovir-prevymis-full-133818/>
- Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., Wingard, J. R., Young, J.-A. H., Boeckh, M. J., Center for International Blood and Marrow Research, National Marrow Donor program, European Blood and Marrow Transplant Group, American Society of Blood and Marrow Transplantation, Canadian Blood and Marrow Transplant Group, Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America, Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada, & Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 15(10), 1143-1238. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.06.019>
- U.S. Food and Drug Administration. (2017). *Prevymis(letemovir)*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209939orig1s000,209940orig1s000lbl.pdf

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir letermovir* debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante** al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/condición de salud	Adultos receptores de trasplante alogénico de células hematopoyéticas*** con alto riesgo de reactivación y enfermedad por CMV****.
Grupo etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	100 días
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	<ul style="list-style-type: none"> ● Inicio de profilaxis dentro de los 28 días postrasplante. ● Profilaxis primaria. ● No ser mujeres gestantes o en periodo de lactancia. ● El paciente debe tener PCR negativa para CMV al inicio del tratamiento. <p>Se debe acreditar con documentos de la historia clínica al menos uno de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● IgM (-) en donante (-) /IgG (+) en Receptor para CMV ● Donante relacionado (hermano) del antígeno leucocitario humano (HLA) con al menos una discrepancia en uno de los siguientes tres loci del gen HLA: HLA-A, -B o -DR ● Donante haploidéntico ● Donante no emparentado con al menos una discrepancia en uno de los siguientes cuatro loci del gen HLA: HLA-A, -B, -C y -DRB1 ● Uso de sangre de cordón umbilical como fuente de células madre ● Uso de células T ex vivo injertos con células agotadas ● Enfermedad de injerto contra huésped de grado 2 o mayor, que requiere el uso de corticosteroides sistémicos (definidos como el uso de ≥ 1 mg).
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento[§] utilizando el Anexo N.º 7	<ul style="list-style-type: none"> - Evolución del cuadro clínico y parámetros laboratoriales, que incluyan hemograma, PCR para CMV. - Hospitalización por cualquier causa, mortalidad por cualquier causa. - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAMθ) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el

	Comité de Farmacovigilancia ^{&} del centro asistencial, de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Negativa de uso por parte del paciente - Detección de ADN de CMV ≥ 150 copias/mL - Documentación de enfermedad por CMV (neumonía, hepatitis, gastroenteritis, retinitis y encefalitis por CMV) - Desarrollo de eventos adversos serios relacionados al fármaco

*Administrado en tabletas o solución para perfusión intravenosa. Los pacientes podrán recibir la solución para perfusión intravenosa en caso no toleren la terapia por vía oral.

**El médico debe contar con la especialidad de hematología.

***Primer trasplante alogénico de médula ósea, células madre de sangre periférica o sangre de cordón umbilical.

****Uno o más de las siguientes condiciones: tener IgM(-) en donante(-)/IgG(+) en receptor, tener un donante relacionado con al menos una discrepancia en uno de los tres loci del gen HLA especificados (HLA-A, B, o DR); tener un donante no emparentado con al menos una falta de coincidencia en uno de los cuatro loci del gen HLA especificados (HLA-A, B, C y DRB1); tener un donante haploidéntico; el uso de sangre del cordón umbilical como fuente de células madre; el uso de injertos ex vivo con células T empobrecidas; y tener enfermedad de injerto contra huésped de grado 2 o superior.

[&]Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

[∂] RAM: Reacción adversa medicamentosa.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	MEDLINE/PubMed Fecha de búsqueda: 17 de noviembre de 2025	Resultado
Estrategia	#1 ((("Cytomegalovirus"[Mesh] OR Cytomegalovirus[TIAB] OR "HHV 5"[TIAB] OR "Herpesvirus 5"[TIAB] OR CMV[TIAB]) AND ("Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR ("Stem Cell*" [TIAB] OR "Bone marrow"[TIAB] OR allogeneic[TIAB])) AND (Transplant*[TIAB] or grafting[TIAB]))) AND ("letermovir" [Supplementary Concept] OR Letermovir[TIAB] OR Prevmis[TIAB] OR AIC246[TIAB])	336

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 17 de noviembre de 2025	Resultado
Estrategia	#1 (([mh Cytomegalovirus] OR Cytomegalovirus:ti,ab OR "HHV 5":ti,ab OR "Herpesvirus 5":ti,ab OR CMV:ti,ab) AND ([mh "Bone Marrow Transplantation"] OR [mh "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"] OR ("Stem" NEAR/2 Cell*):ti,ab OR "Bone marrow":ti,ab OR allogeneic:ti,ab) AND (Transplant*:ti,ab OR grafting:ti,ab))) AND ("letermovir [Supplementary Concept]" OR Letermovir:ti,ab OR Prevmis:ti,ab OR AIC246:ti,ab)	50

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 17 de noviembre de 2025	Resultado
Estrategia	#1 (MH Cytomegalovirus OR Cytomegalovirus OR (HHV AND 5) OR (Herpesvirus AND 5) OR CMV) AND (MH Bone Marrow Transplantation OR MH Hematopoietic Stem Cell Transplantation OR ((Stem AND Cell\$) OR (Bone AND marrow) OR allogeneic) AND (Transplant\$ OR grafting)) AND (MH letermovir OR Letermovir OR Prevmis OR AIC246)	15

ANEXO 3: MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LOS DOCUMENTOS REVISADOS A TEXTO COMPLETO

Tabla 4. Motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo

Cita	Diseño o tipo de documento	Motivo de exclusión
(Chen et al., 2018)	Revisiones sistemáticas	No es la población de interés.
(Cho et al., 2018)	Revisiones sistemáticas	No es la población de interés.
(Gagelmann et al., 2018)	Revisiones sistemáticas	No es la población de interés.
(Li et al., 2024)	Revisiones sistemáticas	No es la población de interés.
(Brissot et al., 2020)	GPC	No es la población de interés.
(Emery et al., 2013)	GPC	No es la población de interés.
(Olson et al., 2021)	GPC	No es la población de interés.
(Rotz et al., 2024)	GPC	No es la población de interés.
IQWiG,2024	ETS	Documento redactado en alemán
HAS, 2018	ETS	Documento redactado en francés

ANEXO 4: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE GPC Y RS

Tabla 5. Evaluación metodológica de guías de práctica clínica según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II

Dominios e ítems	Khawaja 2025	SADI 2023	Hakki 2021	Ljungman 2019
Dominio 3 – Rigor en la Elaboración				
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	1	1	1	3
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	1	1	1	2
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	1	1	1	1
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7	7	7	7
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7	7	7	7
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7	7	7	7
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	3	1	1	1
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	1	1	1	1
Subtotal del dominio	28	26	26	29
	42%	38%	38%	44%
Dominio 6 - Independencia Editorial				
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	1	1	3	7
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	3	1	5	5
Subtotal del dominio	4	2	8	12
	17%	0%	50%	83%
Total	29%	19%	44%	64%

El puntaje para cada ítem es asignado según el manual del instrumento AGREE-II: desde el 1 (muy en desacuerdo) hasta el 7 (muy de acuerdo)

Tabla 6. Evaluación metodológica del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados según el instrumento RoB 1.0 de Cochrane

Autor año	Desenlaces	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Marty 2017	Infección por CMV clínicamente significativa					a		
	Mortalidad					a		
Russo 2024	Infección por CMV clínicamente significativa					a		
	Mortalidad					a		

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo y los amarillos riesgo de sesgo poco claro.

- a. Riesgo de sesgo poco claro debido a que hubo pacientes que se retiraron del estudio antes de completarlo por diversos motivos, pero fueron imputados como evento del desenlace/fracaso.