Nota Técnica 49129

Data de conclusão: 07/10/2021 15:40:25

Paciente

Idade: 44 anos

Sexo: Masculino

Cidade: São Pedro do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 49129

CID: C85 - Linfoma não-Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado

Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico e tomografia computadorizada de tórax.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: VORICONAZOL

Via de administração: VO

Posologia: voriconazol 200mg 60 comprimidos por mês. Tomar 1 comprimido de 12/12h por 6 meses.

Uso contínuo? Não

Duração do tratamento: 6 mês(es)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não informado

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: VORICONAZOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Anfotericina b; Fluconazol; Itraconazol.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar:
VEAC; VELENAXOL; VORICONAZOL; VORI; VORI INJ; MICEND; VFEND; VZOM.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: VORICONAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: VORICONAZOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 2.727,54

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: VORICONAZOL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Voriconazol é um triazol, pertencente ao grupo dos azóis de segunda geração, que apresenta ação antifúngica e que possui boa biodisponibilidade para administração via oral (7). Apresenta atividade de amplo espectro, sendo uma boa opção para profilaxia em indivíduos imunocomprometidos (8). Os efeitos adversos conhecidos incluem hepatotoxicidade (12%), distúrbios visuais (19%), fototoxicidade (2%), prolongamento do intervalo QT e aumento da incidência de neoplasia de pele (9,10).
Em relação à escolha da terapêutica a ser utilizada como profilaxia secundária, Coorte prospectiva de Liu et al. acompanhou 136 pacientes com transplante alogênico de células hematopoiéticas e que já haviam apresentado episódio de aspergilose, sendo necessário o uso de algum agente antifúngico como profilaxia secundária (6). Estes pacientes foram acompanhados entre os anos de 2007 e 2013, e os antifúngicos avaliados no estudo foram: itraconazol, voriconazol, caspofungina e anfotericina B. Este estudo concluiu que pacientes que usaram com agentes antifúngicos baseados na terapia antifúngica inicial obtiveram eficácia favorável em prevenir novos eventos infecciosos fúngicos, tendo 91% deles sucesso na profilaxia. Série de casos de Cordonnier et al. (11) também identificou que pacientes que tiveram aspergilose invasiva tratada com voriconazol e que mantiveram profilaxia com esta medicação apresentaram baixas taxas de recidiva.
Por fim, diretriz da Infectious Disease Society of America (IDSA) recomenda que sejam utilizados posaconazol ou voriconazol para profilaxia secundária de IFI (12). Há possibilidade, conforme esta diretriz, de administrar como profilaxia outros triazóis como fluconazol e itraconazol, mas devido aos estudos que comprovam a superioridade dos agentes de segunda geração, e devido a questões absortivas e de tolerabilidade do itraconazol, o uso destes fármacos acaba não sendo preferencial.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Para o caso em tela, menor incidência de infecções fúngicas invasivas em comparação com outras opções profiláticas.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: VORICONAZOL

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O caso em tela apresenta evidência radiológica de infecção fúngica por fungo filamentoso em um contexto clínico compatível (nadir de neutropenia relacionada à

quimioterapia), além de ter apresentado boa resposta clínica à terapêutica instituída. A tecnologia em questão apresenta eficácia comprovada no cenário de prevenção secundária entre pacientes com neoplasias hematológicas em tratamento, demonstrando superioridade em relação às alternativas terapêuticas disponíveis no Sistema Único de Saúde. Adicionalmente, análises internacionais apontam que apresenta melhor perfil de custo-efetividade do que outras opções farmacológicas.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 de junho de 2008;46(12):1813–21.
2. Lee YR, Choi YW, Lee KJ, Jeon SC, Park CK, Heo J-N. CT halo sign: the spectrum of pulmonary diseases. Br J Radiol. setembro de 2005;78(933):862–5.
3. Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis - UpToDate [Internet]. [citado 1o de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasive-aspergillosis?search=aspergilose&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Aspergillosis Statistics | Aspergillosis | Types of Fungal Diseases | Fungal Diseases | CDC [Internet]. 2019 [citado 1o de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/statistics.html
5. Diagnosis and Testing for Aspergillosis | Aspergillosis | Types of Fungal Diseases | Fungal Diseases | CDC [Internet]. 2021 [citado 1o de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/diagnosis.html
6. Liu M, Li Y, Zhang Y, Zhao X, Zhai B, Zhang Q, et al. Secondary antifungal prophylaxis in hematological malignancy patients with previous invasive fungal disease: a retrospective analysis. PloS One. 2014;9(12):e115461.
7. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1o de março de 2003;36(5):630–7.
8. Döring M, Blume O, Haufe S, Hartmann U, Kimmig A, Schwarze C-P, et al. Comparison of itraconazole, voriconazole, and posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. abril de 2014;33(4):629–38.
9. Xing Y, Chen L, Feng Y, Zhou Y, Zhai Y, Lu J. Meta-analysis of the safety of voriconazole in definitive, empirical, and prophylactic therapies for invasive fungal infections. BMC Infect Dis. 28 de dezembro de 2017;17(1):798.
10. Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. Clin Transplant. novembro de 2016;30(11):1377–86.
11. Cordonnier C, Maury S, Pautas C, Bastié JN, Chehata S, Castaigne S, et al. Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. maio de 2004;33(9):943–8.
12. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 de agosto

de 2016;63(4):e1–60.
13. Morfín-Otero R, Alvarado-Ibarra M, Rodriguez-Noriega E, Resendiz-Sanchez J, Patel DA, Stephens JM, et al. Cost-effectiveness analysis of voriconazole, fluconazole, and amphotericin B for invasive fungal infections following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Mexico. Clin Outcomes Res CEOR. 2018;10:511–20.
14. Solano C, Slavin M, Shaul AJ, Marks DI, Cordonnier C, Cornely OA, et al. Economic evaluation of azoles as primary prophylaxis for the prevention of invasive fungal infections in Spanish patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplant. Mycoses. fevereiro de 2017;60(2):79–88.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme relatório médico e informações adicionais solicitadas ao prescritor durante o processo, a parte autora foi diagnosticada com “Linfoma Não Hodgkin”. No curso do seu tratamento baseado em poliquimioterapia, desenvolveu como complicação quadro de infecção fúngica possível, diagnóstico corroborado por laudo de Tomografia Computadorizada de Tórax que descreve achados compatíveis com este diagnóstico (“sinal do halo”). O referido sinal, no contexto de neutropenia grave e prolongada, é classificado como infecção fúngica ‘possível’, uma vez que este achado não é patognomônico e pode corresponder a outros diagnósticos diferenciais, que incluem a neoplasia de base do paciente referido (1,2).
Infecções fúngicas invasivas são comuns em pacientes com neoplasia hematológica (3). O risco de adquirir este tipo de infecção aumenta com a gravidade da imunossupressão, com a duração da neutropenia e com a quantidade de ciclos de quimioterapia (4). Aspergillus spp é um fungo filamentoso cuja aquisição ocorre pela inalação de esporos do ambiente, havendo germinação no trato respiratório e podendo resultar em infecção disseminada (4). Estima-se que anualmente no mundo ocorram 200.000 casos de sua forma invasiva, sendo que 50% destes casos são de pacientes com algum tipo de neoplasia hematológica (4). Nos indivíduos imunossupressos nem sempre os sintomas são típicos, podendo ser difícil o diagnóstico imediato com instituição de terapêutica precoce, levando a uma taxa de mortalidade de até 60% em receptores de medula óssea (4). O padrão ouro para diagnóstico é a realização de histopatologia por biópsia do órgão potencialmente afetado, que geralmente tem limitada aplicabilidade devido às elevadas taxas de citopenias nos pacientes com doenças hematológicas (6). Outras ferramentas diagnósticas envolvem combinação de probabilidade clínica de infecção com pesquisa de galactomanana e tomografia (5).
Pacientes com histórico de infecção fúngica anterior, especialmente por Aspergillus spp, apresentam alto risco de recorrência. Nesses casos, caso haja necessidade de instituir terapia mielossupressora, com previsão de período neutropênico prolongado (>2 semanas), há recomendação de uso de profilaxia secundária com uso de antifúngico (6).