

Nota Técnica 62963

Data de conclusão: 02/02/2022 23:36:57

Paciente

Idade: 62 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Bagé/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bagé

Tecnologia 62963

CID: C92 - Leucemia mielóide

Diagnóstico: Leucemia mielóide

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

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 200 mg, tomar 02 comprimidos de 12/12 horas - contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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

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 [\(14\)](#).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela do CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: VORICONAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 6.809,85

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: VORICONAZOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

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 [\(15\)](#). Apresenta atividade de amplo espectro, sendo uma boa opção para profilaxia em indivíduos imunocomprometidos [\(16\)](#). Os efeitos adversos conhecidos incluem hepatotoxicidade (12%), distúrbios visuais (19%), fototoxicidade (2%), prolongamento do intervalo QT e aumento da incidência de neoplasia de pele [\(17,18\)](#).

Dentre os triazóis, o voriconazol demonstrou ser uma medicação segura em estudo realizado em 2017 por Xing et al [\(18\)](#). Neste estudo, em comparação aos outros triazóis, voriconazol foi o que mais apresentou eventos de hepatotoxicidade (OR 1,60; IC95% 1,17 a 2,19 P=0,003), entretanto também foi o que menos repercutiu com nefrotoxicidade nos pacientes analisados (OR 0,46; IC95% 0,26 a 0,84 P=0,01) [\(18\)](#).

Diretriz da Infectious Disease Society of America (IDSA) recomenda que sejam utilizados posaconazol ou voriconazol para profilaxia secundária de IFI [\(19\)](#). 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 absorptivas e de tolerabilidade do itraconazol, o uso destes fármacos acaba não sendo preferencial. Outra importante instituição científica da área, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) também indica o uso de voriconazol para profilaxia de IFI em imunocomprometidos em caso de não poder ser utilizado o posaconazol [\(20\)](#).

Estudos de revisão sistemática vão ao encontro das recomendações dispostas nas diretrizes citadas. Revisão sistemática de 2013, realizada por Ping et al., comparou o uso dos azóis de primeira geração (fluconazol e itraconazol) com os de segunda geração (voriconazol, posaconazol, etc) no contexto de profilaxia de IFI em pacientes com doenças hematológicas, totalizando a avaliação de 2.267 pacientes [\(21\)](#). O uso de voriconazol ou posaconazol reduziu significativamente as taxas de aspergilose invasiva em relação aos agentes de primeira geração (OR 0,20; IC95% 0,06 a 0,65; P=0,008). Entretanto, apesar de haver uma tendência de redução de mortalidade no grupo de segunda geração, os resultados obtidos não foram significativos para comprovar diferença neste desfecho (OR 0,81; IC95% 0,64 a 1,01; P =0,06) [\(21\)](#).

Sobre a diferença do uso de voriconazol em relação a outros antifúngicos, ensaio clínico randomizado de Marks et al. comparou o uso de voriconazol com o de itraconazol como profilaxia em 534 pacientes que haviam sido submetidos a transplante alogênico de células tronco [\(22\)](#). Depois de 180 dias de tratamento profilático, o grupo voriconazol obteve 48,7% de sucesso, enquanto o itraconazol 33,2%, uma diferença de 16,4% (IC95% 7,7 a 25,1; P=0,0002) [\(22\)](#). O tempo de acompanhamento deste ensaio (180 dias) se deu pelo fato de que, após enxerto, infecções fúngicas invasivas costumam ocorrer em média 80 dias após o procedimento, podendo alguns casos se estabelecerem tardiamente, geralmente até 180 dias [\(4,23\)](#). Em relação à comparação de voriconazol e fluconazol, ensaios clínicos falharam em demonstrarem diferença de IFI em pacientes utilizando estas medicações como profilaxia primária [\(24,25\)](#). Para profilaxia secundária, o fluconazol não é recomendado devido seu espectro reduzido, não sendo um antifúngico idealmente utilizado para *Aspergillus* spp [\(26,27\)](#). Apesar de haver preferência por parte de diretrizes pelo uso de posaconazol em relação ao

voriconazol na prevenção de IFI, vários estudos demonstram similaridade de eficácia entre os medicamentos (28–30).

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 (31). 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. também identificou que pacientes que tiveram aspergilose invasiva tratada com voriconazol e que mantiveram profilaxia com esta medicação apresentaram baixas taxas de recidiva (32).

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: Devido à imunossupressão por neoplasia hematológica, e ao histórico de infecção fúngica sem resposta a outros fármacos, a parte autora apresenta alto risco de desenvolver nova infecção fúngica. Esse tipo de infecção em pacientes imunocomprometidos traz grande morbimortalidade, havendo necessidade de realização de profilaxia secundária com agente de amplo espectro. O uso preferencial de triazóis de segunda geração para profilaxia secundária está respaldado através de ensaios clínicos e indicado em diretrizes. Dentre os triazóis de segunda geração que se encaixam no contexto clínico em tela, o voriconazol apresenta boa custo-efetividade conforme análises revisadas. A fim de evitar eventos adversos e de reduzir os custos do tratamento, recomenda-se a suspensão do fármaco assim que encerrada a quimioterapia / houver resposta imunológica satisfatória.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:** 1. [Fracchiolla NS, Sciumè M, Orofino N, Guidotti F. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections in hematological malignancies: Results from a single-centre study. PLoS One \[Internet\]. 2019; Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0216715](https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0216715)
2. [UpToDate \[Internet\]. \[cited 2020 Sep 8\]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasive-aspergillus?search=aspergilose&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasive-aspergillus?search=aspergilose&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
3. [UpToDate \[Internet\]. \[cited 2020 Sep 8\]. Available from:](#)

https://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adults-with-hematologic-malignancies?search=fungal%20prophylaxis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

4. [Latgé J-P, Chamilos G. Aspergillus fumigatus and Aspergillosis in 2019. Clin Microbiol Rev \[Internet\]. 2019 Dec 18 \[cited 2020 Sep 10\];33\(1\). Available from: <https://cmr.asm.org/content/33/1/e00140-18.long>](#)
5. [von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H, Cornely OA, Kurzai O. Invasive Fungal Infection. Dtsch Arztebl Int. 2019 Apr 19;116\(16\):271–8.](#)
6. [Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and Pneumocystis pneumonia. Swiss Med Wkly \[Internet\]. 2016; Available from: <https://boris.unibe.ch/94675/>](#)
7. [\[No title\] \[Internet\]. \[cited 2020 Sep 8\]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/invasive-aspergillosis>](#)
8. [Aspergillosis Statistics \[Internet\]. 2019 \[cited 2020 Sep 10\]. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/statistics.html>](#)
9. [Diagnosis & Testing \[Internet\]. 2019 \[cited 2020 Sep 10\]. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/diagnosis.html>](#)
10. [Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party \(AGIHO\) of the German Society for Haematology and Medical Oncology \(DGHO\). Ann Hematol. 2018;97\(2\):197–207.](#)
11. [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 \[Internet\]. Vol. 9, PLoS ONE. 2014. p. e115461. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115461>](#)
12. [Consulta a Medicamentos e Hemoderivados - Anvisa \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 4\]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/consultas>](#)
13. [Terapêuticas D. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2016/outubro/19/livro-pcdt-oncologia-2014.pdf>](#)
14. [RENAME 2020 \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 4\]. Available from: <http://conitec.gov.br/es-es/rename18>](#)
15. [Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Clin Infect Dis. 2003 Mar 1;36\(5\):630–7.](#)
16. [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. 2014 Apr 1;33\(4\):629–38.](#)
17. [Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. Clin Transplant. 2016 Nov;30\(11\):1377–86.](#)
18. [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. 2017 Dec 28;17\(1\):798.](#)
19. [Patterson TF, Thompson GR 3rd, 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. 2016 Aug 15;63\(4\):e1–60.](#)
20. [Wang ES. Guideline recommendations for the prophylaxis of invasive aspergillosis in AML. Clin Adv Hematol Oncol. 2016 Nov;14\(11\):876–9.](#)
21. [Ping B, Zhu Y, Gao Y, Yue C, Wu B. Second- versus first-generation azoles for antifungal](#)

- prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2013 Jun;92(6):831–9.
22. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel C, Kantecki M, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol*. 2011 Nov 22;155(3):318–27.
23. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):827–33.
24. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5111–8.
25. Zhao YJ, Khoo AL, Tan G, Teng M, Tee C, Tan BH, et al. Network Meta-analysis and Pharmacoeconomic Evaluation of Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole in Invasive Fungal Infection Prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Jan;60(1):376–86.
26. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Dec 1;73(12):3221–30.
27. UpToDate [Internet]. [cited 2020 Sep 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-invasive-aspergillosis?search=aspergillose&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
28. Phillips K, Cirrone F, Ahuja T, Siegfried J, Papadopoulos J. Posaconazole versus voriconazole as antifungal prophylaxis during induction therapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Mar;25(2):398–403.
29. Bremmer D, Patel M, Moffa M, Walsh T. Comparison of Posaconazole and Voriconazole Prophylaxis Following Induction Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia. In: *Open Forum Infectious Diseases*. Oxford University Press US; 2017. p. S711–2.
30. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Penteado STS, Wiens A, Motta FA, et al. A network meta-analysis of primary prophylaxis for invasive fungal infection in haematological patients. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(5):530–8.
31. Liu Q, Lin R, Sun J, Xiao Y, Nie D, Zhang Y, et al. Antifungal agents for secondary prophylaxis based on response to initial antifungal therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with prior pulmonary aspergillosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Aug;20(8):1198–203.
32. 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*. 2004 May;33(9):943–8.
33. Morfin-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. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018 Sep 6;10:511–20.
34. 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*. 2017 Feb;60(2):79–88.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, paciente foi diagnosticado com leucemia mielóide aguda em março de 2021, tendo então iniciado tratamento quimioterápico. Durante o tratamento evoluiu com quadro febril, sendo diagnosticada infecção pulmonar, com tomografia sugestiva de infecção fúngica. Fez uso de fluconazol e anidulafungina, sem melhora do quadro, e depois uso de voriconazol, que possibilitou resolução do quadro infeccioso. Pleiteia uso continuado de voriconazol durante a duração do tratamento quimioterápico para prevenção de novas infecções.

Infecções fúngicas invasivas são comuns em pacientes com neoplasia hematológica (1). 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 (2). *Candida* spp e *Aspergillus* spp são os principais patógenos responsáveis por infecções fúngicas nesses pacientes (3). *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 (4,5). 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 (6). Nos indivíduos imunossuprimidos 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 (7,8). 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 (9).

A profilaxia primária para IFI é a utilizada em pacientes que apresentam risco aumentado para este tipo de infecção, mas que não apresentaram previamente diagnóstico de infecção fúngica (10). 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 (11).