Nota Técnica 72535

Data de conclusão: 13/04/2022 17:39:18

Paciente

Idade: 5 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Cachoeira 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: Juízo Federal da 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 72535

CID: C91.0 - Leucemia linfoblástica aguda

Diagnóstico: Leucemia linfoblástica aguda

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): imagens e biópsias

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, tomar 1 cp de 12/12h todos os dias, durante o tratamento imunossupressor.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: VORICONAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 2.727,54

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: VORICONAZOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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. Uma ressalva importante se faz da interação do Voriconazol com o antineoplásico Vincristina que pode ter a sua toxicidade potencializada pelo uso do triazólico, uma vez que este inibe o substrato hepático de metabolização deste, o CYP3A4 (9).
Verificamos que, de fato, se trata de infecção extremamente rara sendo encontrados apenas relatos e séries de casos a respeito do tratamento da infecção. Literatura vigente sobre infecções fúngicas mais comuns (Aspergillus, Candida, Fusarium e Rhyzomucor) relatam que, entre pacientes que com doenças hematológicas que sobrevivem à infecção fúngica e necessitam fase adicional de tratamento (quimioterapia de consolidação ou transplante de medula óssea) o risco de nova infestação é da ordem de 20-50%, devido a neutropenia prolongada e uso de imunossupressores (10). Adicionalmente, estudo de caso controle Europeu, demonstrou que entre pacientes em tratamento para leucemias agudas que sobreviveram a infecções fúngicas por 4 semanas (casos) quando comparados a pacientes que sem história de infecção fúngica (controles) apresentaram atrasos e alterações no esquema de quimioterapia (68% vs 24%, p = 0,001).
Em estudo de braço único, que avaliou a profilaxia secundária com Voriconazol, entre 46 pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea (11). Estes pacientes em sua maioria apresentaram histórico de infecção por fungos mais frequentes como Aspergillus (41) e Candida (5). A taxa de infecção fúngica invasiva neste estudo foi de 6,7% em 12 meses de seguimento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: prevenção de infecção por fungos filamentosos e leveduras durante o tratamento oncológico, manutenção da programação terapêutica proposta.

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

Conclusão

Tecnologia: VORICONAZOL

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O caso em tela é de paciente que sobreviveu a infecção fúngica grave e necessita de tratamento adicional para manter remissão duradoura da doença de base. O risco de nova

infecção é elevado caso não utilize profilaxia. Tendo em vista a raridade da infecção citada, extrapolamos recomendações de especialistas para o tratamento de outras infecções fúngicas para o caso em tela.

Há evidências científicas? Sim

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

Justificativa: Com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

Referências bibliográficas: 1. Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children - UpToDate [Internet]. [citado 14 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children?search=pediatric%20acute%20lymphoblastic%20leukemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Biondi A, Conter V, Chandy M, Ewald P, Lucia de Martino Lee M, Radhakrishnan VS, et al. Precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia-a global view. Br J Haematol. 20 de dezembro de 2021;
3. Brandalise SR, Viana MB, Pinheiro VRP, Mendonça N, Lopes LF, Pereira WV, et al. Shorter Maintenance Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The Experience of the Prospective, Randomized Brazilian GBTLI ALL-93 Protocol. Front Pediatr. 2016;4:110.
4. Sfakianakis A, Krasagakis K, Stefanidou M, Maraki S, Koutsopoulos A, Kofteridis D, et al. Invasive cutaneous infection with Geotrichum candidum: sequential treatment with amphotericin B and voriconazole. Med Mycol. fevereiro de 2007;45(1):81–4.
5. Henrich TJ, Marty FM, Milner DA, Thorner AR. Disseminated Geotrichum candidum infection in a patient with relapsed acute myelogenous leukemia following allogeneic stem cell transplantation and review of the literature. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. outubro de 2009;11(5):458–62.
6. Chen SC-A, Perfect J, Colombo AL, Cornely OA, Groll AH, Seidel D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. Lancet Infect Dis. dezembro de 2021;21(12):e375–86.
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. Vincristine (conventional): Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 14 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/vincristine-conventional-drug-information?search=vincristine&selectedTitle=1~146&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result
10. Hicheri Y, Toma A, Maury S, Pautas C, Mallek-Kaci H, Cordonnier C. Updated guidelines for managing fungal diseases in hematology patients. Expert Rev Anti Infect Ther. setembro de 2010;8(9):1049–60.
11. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Olavarria E, Faucher C, Bilger K, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. Haematologica. outubro de 2010;95(10):1762–8.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora é indivíduo de 3 anos diagnosticado com Leucemia Linfoblástica Aguda e encontra-se em tratamento oncológico com equipe de Oncopediatria do Hospital Universitário de Santa Maria desde junho de 2021. Apresentou quadro de infecção invasiva pelo fungo leveduriforme Geotrichum candidum. Em regime de internação hospitalar, recebeu tratamento com Anfotericina B complexo lipídico (Abelcet ®) e Voriconazol, além de ter sido submetido a esplenectomia. Pleiteia como terapia de manutenção do agente oral Voriconazol na dose de 200 mg de 12/12 horas para ser utilizado até a conclusão do seu tratamento oncológico.
A Leucemia Linfoblástica Aguda é a neoplasia maligna mais comum da infância. Tem sua origem nas células progenitoras hematopoiéticas e os pacientes acometidos podem apresentar palidez, febre, sangramento, dor óssea, hepatoesplenomegalia e infiltração de tecidos (sistema nervoso central, linfonodos, mediastino, testículos, gônadas, entre outros) (1). A incidência reportada nos Estados Unidos é de aproximadamente 3,4 casos por 100.000 indivíduos ao ano (1), sendo a incidência reportada no Brasil semelhante (2) 3,5 casos por 100.000 habitantes. O tratamento oncológico é capaz de prover bons resultados a longo prazo, ainda que os resultados brasileiros estejam aquém dos dados reportados internacionalmente, as taxas de sobrevida livre de progressão e sobrevida geral são de 66,1% +/- 1,7% e 70% +/- 1,6% em 15 anos de seguimento, de acordo com os dados mais recentes do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemias da Infância (GBTLI LLA 93) (2,3). A taxa de mortalidade em remissão do último reporte do GBTLI LLA 93 foi de 6,8%, sendo a principal causa de óbito identificada as infecções, embora a natureza da infecção (bacteriana ou fúngica) não tenha sido reportada no artigo aqui citado (3). A duração do tratamento da LLA varia em torno de 18 a 24 meses a depender do protocolo preconizado.
O Geotrichum candidum é um fungo tipo levedura saprofítico encontrado em frutas e vegetais em decomposição, no solo, produtos derivados do leite e na flora intestinal, pulmonar e cutânea dos seres humanos (4). Raramente causa infecção em humanos, no entanto, já foi identificado como causa de infecção entre indivíduos com HIV, diabetes mellitus, lesões articulares traumáticas, imunossuprimidos e submetidos a transplante de medula óssea (4–6). O tratamento comumente recomendado, por consenso de especialistas em micoses profundas (6), é o uso de Anfotericina B em combinação ou não com Voriconazol ou Flucitosina, e é favorecido tratamento prolongado para erradicação da doença em questão (6).