

Nota Técnica 75670

Data de conclusão: 10/05/2022 22:04:59

Paciente

Idade: 4 anos

Sexo: Masculino

Cidade: São Sepé/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 75670

CID: C91.0 - Leucemia linfoblástica aguda

Diagnóstico: Leucemia linfoblástica aguda, Aspergilose

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudos médicos

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 contínuo. Uso oral, meio comprimido, de 12/12h por 7 meses.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 7 mês(es)

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 e itraconazol

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a 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: -

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 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.

Um ensaio clínico randomizado avaliou o tratamento de aspergilose entre pacientes com neoplasia hematológica (leucemias agudas, transplante de medula óssea e outras entidades nosológicas) com voriconazol em comparação com anfotericina B desoxicolato. Neste estudo, não havia cegamento e 144 pacientes foram randomizados para receber voriconazol (tratamento de indução endovenoso, seguido de tratamento de manutenção com 200 mg duas vezes por dia, via oral), com outros 133 anfotericina B endovenosa seguida de tratamento de manutenção com algum antifúngico que não fosse voriconazol. A duração do estudo foi de 12 semanas e foi desenhado para avaliar a não inferioridade do voriconazol em relação a anfotericina. A taxa de sucesso com o tratamento foi maior no grupo voriconazol (52,8%) quando comparado com o grupo anfotericina (31,6%), com diferença absoluta de 21,2 pontos percentuais (IC95% 10,4 a 32,9), o que permite calcular um número necessário para tratar (NNT) de 5 (9). Além disso, a taxa de sobrevida em 12 semanas também foi maior no grupo voriconazol: 70,8 vs. 57,9% (HR 0,59 IC95% 0,40 a 0,88), com NNT de 8 (9).

A evidência para profilaxia secundária de aspergilose invasiva é mais frágil e não encontramos ensaios clínicos controlados, apenas estudos de séries de pacientes. Além disso, não localizamos estudos que avaliem especificamente a condição que acomete a parte autora, sendo os dados derivados de pacientes hematológicos.

Liu e colaboradores acompanharam 136 pacientes com história de aspergilose invasiva que foram submetidos a transplante de medula óssea (10). A profilaxia secundária foi selecionada de acordo com a resposta ao tratamento da infecção ativa: o mesmo agente antifúngico que foi anteriormente usado e comprovadamente eficaz na terapia antifúngica inicial foi administrado como profilaxia. Assim, 24 pacientes utilizaram itraconazol, 74 voriconazol, 32 caspofungina e 6 anfotericina B lipossomal. A taxa de sucesso da profilaxia foi de 91,2%. Doze pacientes desenvolveram doença fúngica invasiva, e nenhum interrompeu os agentes antifúngicos devido a eventos adversos relacionados ao medicamento. A incidência de doença fúngica nos pacientes com itraconazol, voriconazol, caspofungina e anfotericina foi de 12,5% (3 de 24), 8,1% (6 de 74), 9,4% (3 de 32) e 0% (0 de 6), respectivamente, e não foi diferentes entre os diferentes agentes antifúngicos ($P=0,675$). Em estudo observacional prospectivo de característica semelhante (11), que incluiu pacientes com infecção fúngica invasiva prévia que foram submetidos posteriormente a tratamento quimioterápico ou transplante alogênico de medula óssea, 161 pacientes foram incluídos. Destes 121 receberam profilaxia secundária, enquanto que 40 pacientes não receberam. A taxa de infecções fúngicas invasivas novas entre pacientes que receberam profilaxia secundária foi 30% menor (16,5% vs 46,5%) durante a observação do estudo (até 180 dias após último ciclo de quimioterapia ou transplante de medula óssea).

Cordonnier e colaboradores também reportaram um acompanhamento de 45 pacientes com transplante de medula óssea e história de infecção fúngica invasiva (12). Neste estudo todos

os pacientes receberam voriconazol como profilaxia antifúngica secundária. Os pacientes foram acompanhados por 12 meses. O desfecho primário do estudo foi a incidência de infecção fúngica invasiva comprovada ou provável. As infecções fúngicas invasivas prévias foram aspergilose (n=31), candidíase (n=5) e outras infecções comprovadas ou prováveis (n=6). A duração mediana da profilaxia com voriconazol foi de 94 dias. Três infecções fúngicas invasivas ocorreram após o transplante: duas recidivas (uma candidemia e uma scedosporiose fatal) e uma nova zigomicose em um paciente com aspergilose prévia. A incidência cumulativa de doença fúngica invasiva em 1 ano foi de $6,7 \pm 3,6\%$. Dois pacientes foram retirados do estudo devido a eventos adversos relacionados ao tratamento (toxicidade hepática).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: resolução da infecção fúngica, evitar novas infecções fúngicas no decorrer do tratamento

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

Conclusão

Tecnologia: VORICONAZOL

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O caso em tela apresenta condição de alto risco para infecções fúngicas invasivas e achados radiológicos compatíveis com este diagnóstico. Tendo em vista que o tratamento é eficaz tanto como modalidade terapêutica primária como profilaxia secundária, e que apresenta perfil de custo-efetividade favorável, consideramos a tecnologia pleiteada adequada.

Há evidências científicas? Sim

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

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: \[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children?search=pediatric%20acute%20lymphoblastic%20leukemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children?search=pediatric%20acute%20lymphoblastic%20leukemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\)](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. [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>](#)

5. [Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus](#)

- criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis.* junho de 2021;21(6):e149–62.
6. [nota-tecnica-04-2021-infeccoes-fungicas-e-covid19.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-04-2021-infeccoes-fungicas-e-covid19.pdf) [Internet]. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-04-2021-infeccoes-fungicas-e-covid19.pdf>
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. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann J-W, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 8 de agosto de 2002;347(6):408–15.
10. 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 J Am Soc Blood Marrow Transplant.* agosto de 2014;20(8):1198–203.
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. *PloS One.* 2014;9(12):e115461.
12. 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.
13. Jansen JP, Meis JF, Blijlevens NM, van't Wout JW. Economic evaluation of voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in the Netherlands. *Curr Med Res Opin.* outubro de 2005;21(10):1535–46.
14. 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. *Clin Outcomes Res CEOR.* 2018;10:511–20.
15. 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: Segundo laudo médico, trata-se de paciente com diagnóstico de leucemia linfóide aguda, de alto risco, e com aspergilose pulmonar sobreposta. Segundo sumário de alta (Evento 1, LAUDO14), naquele momento encontrava-se clinicamente estável após tratamento com quimioterapia, em pancitopenia com sinais de recuperação. Ainda segundo o mesmo documento, o diagnóstico de aspergilose pulmonar teria sido firmado em final de novembro de 2021, após quadro clínico compatível e tomografia computadorizada de tórax mostrando opacidades em vidro fosco. Nesse contexto pleiteia uso de voriconazol para manutenção do tratamento / profilaxia antifúngica após alta.

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.

A aspergilose é uma infecção causada por fungos do gênero *Aspergillus*, que pode causar manifestações relacionadas a reações imunes alérgicas ou relacionadas à invasão direta dos tecidos (4). Também é fungo ubíquo, está presente em qualquer ambiente e entre os fatores de risco clássico para desenvolvimento de infecção fúngica invasiva estão: neutropenia grave duradoura ($< 100/\text{mm}^3$ por mais de 4 dias), uso de altas doses de corticóides e uso de imunossupressores (4). Seu diagnóstico pode ser feito por exame micológico direto, cultura em meio adequado ou anatomopatológico, suas hifas são finas, frequentemente septadas e ramificadas de maneira simétrica. Frequentemente pacientes têm o diagnóstico presumido pela combinação de achados radiológicos (à tomografia computadorizada de tórax nódulos, “sinal do halo”) associados a marcadores sorológicos (1,3-Beta-D-Glucana ou Galactomanana) (5). O tratamento da aspergilose é feito com agentes ativos contra fungos filamentosos como o voriconazol, posaconazol, isavuconazol e alternativamente anfotericina B. Também é recomendado que o tratamento dure até resolução clínico-radiológica dos sinais da doença, experts recomendam a sua realização por 6-12 semanas (5,6).