

Nota Técnica 81575

Data de conclusão: 22/06/2022 15:54:19

Paciente

Idade: 73 anos

Sexo: Masculino

Cidade: São Luiz Gonzaga/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 Substituto da 1ª Vara Federal de Santo ngelo

Tecnologia 81575

CID: B44.0 - Aspergilose pulmonar invasiva

Diagnóstico: Aspergilose pulmonar invasiva e Leucemia linfocítica crônica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e descrição de 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, tomar 1 cp via oral de 12/12 horas, uso contínuo por um período mínimo de 6 meses

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

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: não

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: -

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 (8). Apresenta atividade de amplo espectro, sendo uma opção para profilaxia em indivíduos imunocomprometidos (9). 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 (10). 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 (10).

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 (11). 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 (12), 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).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: tratamento da aspergilose pulmonar invasiva e redução de atrasos no uso de quimioterapia ativa.

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

Conclusão

Tecnologia: VORICONAZOL

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A prescrição médica se justifica uma vez que a parte autora apresentou diagnóstico provável de aspergilose pulmonar invasiva (conforme exames anexados e resposta a questionamento solicitada ao prescritor) e encontra-se em tratamento ativo para a LLC com esquema Rituximabe + Bendamustina. É importante ressaltar que o tratamento da aspergilose é feito até resolução clínico radiológica por um período mínimo de 8 a 12 semanas e que a profilaxia secundária é necessária apenas durante seu tratamento ativo. Caso haja necessidade de continuidade do uso deste antifúngico a prescrição deve ser devidamente justificada, ou seja, apresentar LLC em atividade que requeira terapia específica para a doença oncológica.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [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](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)

2. [Bergamasco MD, Pereira CAP, Arrais-Rodrigues C, Ferreira DB, Baiocchi O, Kerbauy F, et al. Epidemiology of Invasive Fungal Diseases in Patients with Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients Managed with an Antifungal Diagnostic Driven Approach. J Fungi Basel Switz. 23 de julho de 2021;7\(8\):588.](#)

3. [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](#)

4. [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.](#)

5. [Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. novembro de 2019;94\(11\):1266–87.](#)

6. [Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 21 de junho de 2018;131\(25\):2745–60.](#)

7. [Risk of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia - UpToDate \[Internet\]. \[citado 24 de novembro de 2021\]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/risk-of-infections-i](https://www.uptodate.com/contents/risk-of-infections-i)

[n-patients-with-chronic-lymphocytic-leukemia?sectionName=Humoral%20immunity&search=CLL%20immunoglobulins&topicRef=1405&anchor=H1198496&source=see_link#H1198496](#)

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico paciente é portador de Leucemia Linfocítica Crônica e encontra-se atualmente em tratamento com Rituximabe e Bendamustina, tendo recebido previamente os tratamentos R-CVP e Clorambucil. Apresentou diagnóstico de aspergilose pulmonar por critérios “clínico-radiológicos”, conforme consta em relatório à Defensoria Pública do Estado do Rio Grande do Sul. Acompanha o processo laudo de tomografia computadorizada de tórax, datado de 05/10/2021, que descreve “espessamento reticulonodular do interstício pulmonar bilateral, bem como consolidações multifocais esparsas em ambos os pulmões” e “espessamento pleural bibasal o maior à direita com 1,2 cm”. Também foram descritos tratamentos realizados até o momento para o caso em tela, sendo listados de maneira sumária “Anfotericina B” e “Piperacilina-Tazobactam”. Apresenta, portanto, diagnóstico de infecção fúngica provável e pleiteia tratamento com voriconazol.

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 (1). 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/mm³ por mais de 4 dias), uso de altas doses de corticóides e uso de imunossupressores (1,2). 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) . 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,

recomenda-se a sua realização por 6-12 semanas (3,4).

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia maligna de linfócitos B maduros caracterizada por linfocitose (contagem absoluta de linfócitos $> 5000 \times 10^9/L$), que pode ser acompanhada por anemia, plaquetopenia, sintomas constitucionais e linfonodomegalias (5,6). Infecções são complicações relativamente comuns dos pacientes tratados para LLC (7) principalmente após a introdução de terapias baseadas em análogos de purina (i.e. fludarabina), anticorpos monoclonais (com especial atenção para o alemtuzumabe) e inibidores da tirosino kinase de Bruton (i.e. ibrutinibe). Os pacientes apresentam risco aumentado para infecções por *Pneumocystis*, infecções fúngicas e infecções bacterianas (em especial para germes capsulados). O risco de infecções fúngicas por fungos filamentosos tem sido reportado entre pacientes tratados com venetoclax e com ibrutinibe (7), todavia sabemos que pacientes com neutropenia de longa duração podem apresentar essa mesma complicação.