Nota Técnica 89456

Data de conclusão: 10/08/2022 16:51:12

Paciente

Idade: 19 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Maria/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 89456

CID: C92.0 - Leucemia mielóide aguda

Diagnóstico: C92.0

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

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 300 mg (1 comprimido e meio) de 12/12 horas pelo período de 6 meses

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: 6 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: 3.024,56

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 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 para 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 ± 3,6%. Dois pacientes foram retirados do estudo devido a eventos adversos relacionados ao tratamento (toxicidade hepática).
O voriconazol é produzido por diversas empresas farmacêuticas em apresentações para uso por via endovenosa e por via oral. A apresentação por via oral está disponível em comprimidos de 50 mg e 200 mg. Com base na prescrição juntada ao processo e consulta à tabela CMED, acrescido ICMS de 17%, foi elaborada a tabela acima para 180 dias de tratamento.
Na 107ª reunião ordinária da CONITEC houve recomendação preliminar de incorporação do Voriconazol para tratamento de Aspergilose invasiva. Na análise econômica submetida para apreciação do órgão público, Voriconazol foi dominante frente às alternativas terapêuticas disponíveis no SUS (Anfotericina B complexo lipídico e Anfotericina B deoxicolato). Além disso análise de impacto orçamentário antecipou economias da ordem de 83 milhões de reais em 5 anos (13). Atualmente esta recomendação está em fase de consulta pública.
Em estudo de realidade europeia (Holanda), conduzido por Jansen et al. (14), o uso de Voriconazol comparado com Anfotericina B ou Itraconazol demonstrou-se custo efetivo. Quando comparado com o agente poliênico, voriconazol foi dominante (com redução de custo de 965,28 euros por semana de vida ganho) ao final de 12 semanas de tratamento. Quando comparado com Itraconazol, Voriconazol esteve associado a um incremento de custo de 7800 euros por ano de vida adicional.
Análise de custo e efetividade foi realizada por Morfín-Otero et al. avaliando diferentes antifúngicos para profilaxia de IFI em paciente com transplante de células hematopoiéticas no México (15). Este estudo concluiu que o voriconazol foi a droga mais custo-efetiva dentre as analisadas (voriconazol, fluconazol e anfotericina B). Mais recentemente, uma análise de custo-efetividade comparando fluconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol em indivíduos que realizaram transplante de células hematopoiéticas na Espanha concluiu que a economia com voriconazol era cerca de € 4.707,00 por paciente em comparação com posaconazol oral, com menos mortes e IFIs com voriconazol (16). Apesar de não constar nos autos do processo que a paciente encontra-se em avaliação para transplante de medula óssea, consideramos que o planejamento terapêutico atual é condição análoga com período de imunossupressão prolongada, particularmente por 3-6 meses. Adicionalmente, consideramos que a equipe assistente pode considerar essa alternativa terapêutica em um futuro próximo.

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: A tecnologia pleiteada apresenta benefício clínico comprovado por ensaios

clínicos de boa qualidade para o tratamento de aspergilose invasiva. O seu uso como profilaxia secundária apresenta sua recomendação amparada em estudos de qualidade menor, ainda assim essa complicação no período pós transplante está associada com uma alta letalidade. Não encontramos no entanto literatura para utilizar a dose pleiteada pela parte autora. Por fim, já existe entendimento da CONITEC por recomendação preliminar favorável para incorporação do Voriconazol no SUS, tendo em vista sua eficácia clínica, além de parecer ser uma alternativa vantajosa sob o ponto de vista econômico.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Overview of acute myeloid leukemia in adults - UpToDate [Internet]. [citado 23 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults?search=AML&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 17 de setembro de 2015;373(12):1136–52.
3. 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.
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?search=aspergilose&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
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 [Internet]. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicos desaude/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 CP, 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 JW, 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. 20220428_Relatorio_voriconazol_aspergilose_invasiva_CP_29.pdf [Internet]. [citado 4 de maio de 2022]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220428_Relatorio_voriconazol_aspergilose_invasiva_CP_29.pdf
14. 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.
15. 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.
16. 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 sucinto à DPU, o caso em tela é paciente portadora de Leucemia Mieloide Aguda candidata à 'transplante de medula óssea' (este referido de maneira genérica sem distinguir se trata-se de modalidade autóloga ou alogênica). Pleiteia voriconazol para tratamento de aspergilose pulmonar e profilaxia secundária após procedimento.
A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é neoplasia dos precursores hematopoiéticos de característica agressiva com manifestações clínicas graves como anemia, leucopenia, hiperleucocitose e plaquetopenia de rápida instalação (1). Apresenta potencial curativo com tratamento baseado em quimioterapia, e por vezes em transplante alogênico de medula óssea, sendo 35-40% dos pacientes curados com idade até 60 anos e 5-15% dos pacientes curados com idade acima de 61 anos (2). Devido ao caráter citotóxico dos tratamentos empregados no tratamento da LMA, a imunidade do paciente permanece prejudicada por períodos prolongados, o que determina um risco elevado de infecções graves por fungos. Em estudo brasileiro observacional retrospectivo, foram revisados prontuários médicos de 187 pacientes com LMA tratados no Hospital São Paulo entre 2009 e 2019. Durante o período de observação do estudo, 20,9% dos pacientes desenvolveram infecção fúngica invasiva, aspergilose, fusariose, candidíase, hialohifomicose, penicilinose e mucormicose foram as formas identificadas em frequência decrescente (3).
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/mm³ 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, visualizam-se

comumente 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).