

Nota Técnica 94961

Data de conclusão: 12/09/2022 18:17:01

Paciente

Idade: 66 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 94961

CID: C92.0 - Leucemia mielóide aguda

Diagnóstico: Leucemia mielóide aguda, Aspergilose

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 200mg tomar 01 comprimido de 12/12 horas por 06 (seis) meses

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: 6 mês(es)

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: itraconazol, anfotericina B complexo lipídico e anfotericina B deoxicolato.

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: -

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 sobrevivência 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).

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 6 meses 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 desoxicolato). Além disso, a análise de impacto orçamentário antecipou economias da ordem de 83 milhões de reais em 5 anos (10). Atualmente esta recomendação está em fase de consulta pública.

Em estudo de realidade europeia (Holanda), conduzido por Jansen et al. (11), 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 7.800 euros por ano de vida adicional.

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: Recomendada

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; 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. [Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis - UpToDate \[Internet\]. \[citado 1o de outubro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasive-aspergillosis?search=aspergilose&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasive-aspergillosis?search=aspergilose&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\)](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>](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 ECMMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis.* junho de 2021;21(6):e149–62.
 5. Solé A, Morant P, Salavert M, Pemán J, Morales P; Valencia Lung Transplant Group. Aspergillus infections in lung transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2005 May;11(5):359-65. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01128.x. PMID: 15819861.
 6. Ministério da Saúde. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Voriconazol para tratamento de pacientes com aspergilose invasiva. Abril de 2022. \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220428_Relatorio_voriconazol_aspergilose_invasiva_CP_29.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220428_Relatorio_voriconazol_aspergilose_invasiva_CP_29.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220428_Relatorio_voriconazol_aspergilose_invasiva_CP_29.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. [20220428_Relatorio_voriconazol_aspergilose_invasiva_CP_29.pdf \[Internet\]. \[citado 4 de maio de 2022\]. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220428_Relatorio_voriconazol_aspergilose_invasiva_CP_29.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220428_Relatorio_voriconazol_aspergilose_invasiva_CP_29.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220428_Relatorio_voriconazol_aspergilose_invasiva_CP_29.pdf)
 11. 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.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora traz laudo informando ser portadora de leucemia mieloide aguda desde fevereiro de 2022. Refere ter feito diagnóstico recente de aspergilose angioinvasiva, pleiteando tratamento com voriconazol por 6 meses. Após solicitação de informações ao prescritor, fomos informados de que diagnóstico da paciente foi baseado em aspecto tomográfico sugestivo de lesão por aspergilose pulmonar e de que a mesma foi internada no decorrer do processo.

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, penicilinoase 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 ($< 100/\text{mm}^3$ 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, 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).