

Nota Técnica 98372

Data de conclusão: 30/09/2022 19:02:20

Paciente

Idade: 20 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Gravataí/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 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 98372

CID: B44.0 - Aspergilose pulmonar invasiva

Diagnóstico: Aspergilose pulmonar invasiva

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: 01 comprimido, de 12 em 12 horas por 8 semanas

Uso contínuo? -

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? Não

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.

É considerado tratamento de primeira linha para pacientes com aspergilose pulmonar invasiva, podendo ser utilizado sozinho ou em combinação com anfotericina ou equinocandina. Em um ensaio clínico randomizado realizado em 2002 voriconazol foi comparado à terapia padrão (anfotericina B deoxicolato, uma das alternativas atualmente disponíveis no SUS) cabe ressaltar que a maioria dos pacientes encontravam-se em tratamento de neoplasias hematológicas (i.e. indução de remissão em leucemias agudas e transplante de medula óssea); o tratamento com voriconazol teve maiores taxas de resposta clínica total ou parcial (52% vs. 32%), menor mortalidade (29% vs. 42%) e menor número de eventos adversos (9).

O voriconazol também é indicado como profilaxia de infecções fúngicas em pacientes com pulmão transplantado em diretrizes internacionais. O tratamento de todos os pacientes com colonização por *Aspergillus* sp. é indicado em pacientes que realizaram transplante de pulmão há menos de 6 meses (10).

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, foi elaborada a tabela acima para 8 semanas 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, a 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).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: tratamento da aspergilose pulmonar invasiva, melhora da capacidade pulmonar e redução de mortalidade e rejeição crônica do enxerto.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: VORICONAZOL

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A parte autora apresenta diagnóstico provável de aspergilose pulmonar invasiva através de dosagem de galactomanana em lavado broncoalveolar e alterações em anastomoses brônquicas. Ainda que estejamos extrapolando estudo que incluiu em maior parte pacientes portadores de malignidades hematológicas, tendo em vista benefício clínico em comparação direta com alternativa disponível no SUS e a sua custo-efetividade vantajosa, corroborada em análise recente da CONITEC, trata-se da terapia de escolha neste cenário.

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 ECMM/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. 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-in-patients-with-chronic-lymphocytic-leukemia?sectionName=Humoral%20immunity&search=CL>](https://www.uptodate.com/contents/risk-of-infections-in-patients-with-chronic-lymphocytic-leukemia?sectionName=Humoral%20immunity&search=CL)

[L%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. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347(6):408-415. doi:10.1056/NEJMoa020191

10. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1-e60. doi:10.1093/cid/ciw326

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente diagnosticada ao nascimento com fibrose cística. Realizou transplante pulmonar bilateral em 18/06/2022, sem intercorrências, e foi diagnosticada com aspergilose pulmonar invasiva no pós-transplante devido a galactomanana elevada e fibrina aumentada em anastomoses brônquicas, achado sugestivo de infecção por *Aspergillus* sp. Pleiteia o uso de voriconazol por 8 semanas para completar o tratamento para a infecção. 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 aspergilose pulmonar invasiva é infecção comum em pacientes com pulmão transplantado; está associada com infecção de anastomoses (região onde o pulmão transplantado é conectado à via aérea do receptor), rejeição crônica do enxerto e maior mortalidade. Estudo retrospectivo avaliando 251 receptores de pulmão transplantado encontrou mortalidade de 14% em pacientes com traqueobronquite, 28% naqueles com colonização e 78% com infecção invasiva por *Aspergillus* sp., sugerindo aumento da mortalidade mesmo em pacientes colonizados na ausência de infecção. (5)