# Nota Técnica 317354

Data de conclusão: 25/02/2025 23:29:18

## Paciente

**Idade:** 60 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Rosário do Sul/RS

## Dados do Advogado do Autor

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 2ª Vara Federal de Uruguaiana

## Tecnologia 317354

**CID:** B44 - Aspergilose

**Diagnóstico:** 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/comprimido-720 comprimidos. Tomar 02 (dois) comprimidos de 12/12 horas por 06 (seis) meses.

**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:** sim, anfotericina B e itraconazol.

**Existe Genérico?** Sim

**Existe Similar?** Sim

**Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar:** vide 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 através da inibição da síntese do ergosterol, lipídio necessário para a manutenção da membrana celular fúngica. 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 mais comuns 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, medicamento que foi considerado o padrão de tratamento nas últimas décadas. Neste estudo, não havia cegamento e 144 pacientes foram randomizados para receber voriconazol (tratamento de indução endovenoso por cerca de 10 dias, 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. 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).
Diretrizes internacionais recomendam o voriconazol como primeira linha de tratamento no tratamento da aspergilose invasiva em pacientes hematológicos, juntamente com isavuconazol e, em casos selecionados, anfotericina B (5,10). Em doença extrapulmonar, voriconazol também permanece como opção de primeira linha (5).

| Item | Descrição | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Total |
|---|---|---|---|---|
| VORICONAZOL | 200MG COM REV12 CT BL AL PLAS TRANS X 30 | | R$ 7.926,28 | R$ 95.115,36 |

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e

Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

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 desoxicolato). Além disso, análise de impacto orçamentário antecipou economias da ordem de 83 milhões de reais em 5 anos (6). Em julho de 2022, a agência decidiu incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o voriconazol para tratamento de pacientes com aspergilose invasiva (12).
Em estudo de realidade europeia (Holanda), conduzido por Jansen et al. (13), o uso de Voriconazol comparado com Anfotericina B ou Itraconazol no tratamento da aspergilose 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.

**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. 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]. [cited 2023 Feb 17]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2015 Sep 17;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. 2021 Jul 23;7(8):588.
4. Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Feb 17]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasive-aspergillosis
5. Douglas AP, Smibert OliviaC, Bajel A, Halliday CL, Lavee O, McMullan B, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. Intern Med J. 2021;51(S7):143–76.
6. Voriconazol para tratamento de pacientes com aspergilose invasiva [Internet]. [cited 2023 Feb 21]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220428_relatorio_voriconazol_aspergilose_invasiva_cp_29.pdf
7. Saravolatz LD, Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: A New Triazole Antifungal Agent. Clin Infect Dis. 2003 Mar 1;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. 2014 Apr;33(4):629–38.
8. 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. 2002 Aug 8;347(6):408–15.
9. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikkos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica. 2017 Mar;102(3):433–44.
11. PORTARIA SCTIE/MS No 59, DE 26 DE JULHO DE 2022 [Internet]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20220728_portaria-sctie-ms-n-59-1.pdf
12. 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. 2005 Oct;21(10):1535–46.

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Trata-se de paciente portadora de leucemia mieloide aguda, diagnosticada em setembro de 2023. Realizou diversos tratamentos quimioterápicos e, em novembro de 2023, foi diagnosticada com aspergilose nasal (entende-se que na forma de rinossinusite invasiva) e pulmonar. Foram anexados ao processo exame de galactomanana sérica positiva (0,6) e laudos de tomografias de tórax e seios da face compatíveis com a condição. Neste contexto, pleiteia tratamento com voriconazol por 6 meses.
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. 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, causada por fungos do gênero Aspergillus, mais comumente a espécie Aspergillus fumigatus (4). É fungo ubíquo, está presente em qualquer ambiente e entre os fatores de risco clássicos para desenvolvimento de infecção fúngica invasiva estão: neutropenia grave (< 500/mm³), 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 invertido”, entre outros achados sugestivos de aspergilose) associados a marcadores bioquímicos (Galactomanana sérica ou dosada no lavado broncoalveolar e 1,3-Beta-D-Glucana, este último pouco disponível no nosso meio)(5). O tratamento da aspergilose é feito com agentes ativos contra fungos filamentosos como o voriconazol, posaconazol, isavuconazol e, em casos graves, anfotericina B. Também é recomendado que o tratamento dure até resolução clínico-radiológica dos sinais da doença, sendo um mínimo de 12 semanas, podendo ser estendido dependendo da resposta clínica e gravidade da imunosupressão (5).