Nota Técnica 387977

Data de conclusão: 11/08/2025 13:36:31

Paciente

Idade: 12 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Ronda Alta/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 387977-A

CID: C92.0 - Leucemia mielóide aguda

Diagnóstico: C92.0 - Leucemia mielóide aguda

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: AZACITIDINA

Via de administração: EV

Posologia: Azacitidina 100 mg - 7 ampolas/mês. Aplicar 1 ampola 1x/dia por 7 dias a cada 21 dias.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: AZACITIDINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos pelas farmácias do SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide tabela CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: AZACITIDINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: AZACITIDINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: AZACITIDINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
A azaciditina é um análogo da pirimidina que inibe as DNA/RNA metiltransferases de maneira a alterar a expressão gênica das células (incluindo re-expressão de genes relacionados à diferenciação celular e supressores tumorais) (7). Entre os eventos adversos relacionados à azacitidina estão mielossupressão (que pode ser acompanhada de neutropenia e episódios infecciosos, além de anemia e plaquetopenia com necessidade de transfusões), hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e reações no sítio de infusão (7).
Um estudo de fase 2 arrolou 45 pacientes consecutivos diagnosticados com LMA ou síndrome mielodisplásica de alto risco que se encontravam em resposta morfológica completa após 30 dias da infusão do enxerto de medula óssea (8). Este estudo avaliou a segurança da intervenção em diferentes doses (8, 16, 24, 32 e 40 mg/m²) por 5 dias por 1 a 4 ciclos, a medicação seria suspensa caso o participante desenvolvesse toxicidade grau 3 a 4 relacionada ao medicamento ou citopenias graves (i.e. neutrófilos menor do que 500/mm³ e plaquetas < 20.000/mm²) por dois ciclos subsequentes mesmo após a redução da dose prescrita em 50%. A sobrevida geral mediana da coorte avaliada foi de 30,8 meses (IC95% 14,3 meses-não estimável), 24 participantes (53%) apresentaram recaída da doença e a sobrevida livre de recaída mediana foi de 18,2 meses (IC95% 11,9 meses-não estimável) (8). Ao longo do seguimento 24 pacientes apresentaram recaída da doença de base. A conclusão do estudo foi de que doses de 32 mg/m² e 40 mg/m² seriam seguras com risco estimado de < 30% de eventos adversos relacionados ao medicamento.
Ensaio clínico randomizado de fase 3 avaliou o uso de azacitidina na dose de 32 mg/m² por 5 dias por 12 ciclos (9) em comparação com observação clínica entre pacientes adultos com LMA com estigmas para um elevado risco de recaída pós transplante alogênico de medula óssea (falha de indução de remissão, doença em segunda resposta completa e ou em primeira resposta completa com alterações cromossômicas ou genéticas de alto risco) e que se encontravam em resposta morfológica completa entre o D+42 e D+100 da infusão do enxerto. O desfecho primário do estudo era sobrevida livre de progressão, com cálculo de tamanho amostral estimado de 230 pacientes para avaliar uma redução de 50% do risco do desfecho primário em meses 6 e 9 pós transplante. O estudo arrolou 187 participantes, 93 receberam azacitidina e 94 para o grupo observação. A sobrevida livre de recaída mediana foi superior no grupo intervenção 2,07 anos vs 1,28 anos, no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa (P=0,43). O desfecho sobrevida também foi semelhante entre os dois grupos 2,52 anos vs 2,56 anos. Os pacientes do grupo intervenção apresentaram uma elevada incidência de eventos adversos grau 3, 87% atribuídos ao medicamento do estudo, 58 (64%)

apresentaram citopenias, 13 (16%) apresentaram infecção e 9 (10%) apresentaram toxicidade hepática.
Revisão sistemática com metanálise conduzida por Bewesdorf e colaboradores avaliou o uso de terapias de manutenção após transplante alogênico de medula óssea. Após revisão de 142 referências, 21 estudos foram revisados (10), o ensaio clínico randomizado citado no parágrafo acima não foi incluído no estudo, no entanto. Entre estes estudos, considerando os que avaliaram o uso de hipometilantes, apenas 3 apresentaram dados comparativos. Nestes estudos hazard ratio para o desfecho óbito em 2 anos foi 0,45 (IC95% 0,31 a 0,66, I^2=0, P=0,069) favorecendo o uso de intervenção e para o desfecho sobrevida livre de evento em dois anos 0,45 (IC95% 0,3 a 0,65, I^2=0, P=0,42). É importante notar que em ambos os desfechos a significância estatística não foi alcançada.
Por fim, uma revisão sistemática com metanálise avaliou a eficácia da azacitidina (AZA) na prevenção de recidivas após o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em pacientes com síndromes mielodisplásicas (SMD) e leucemia mieloide aguda (LMA) avançadas. Foram incluídos 13 estudos de coorte identificados por meio de buscas em bases de dados, totalizando 444 pacientes. Os desfechos analisados incluíram taxa de recidiva em dois anos, sobrevida global, mortalidade relacionada à recidiva e incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD). Os resultados mostraram uma taxa combinada de recidiva em dois anos de 25% (IC 95%: 18%–33%) e uma sobrevida global de 65% (IC 95%: 50%–79%). A mortalidade relacionada à recidiva foi de 28% (IC 95%: 22%–34%), enquanto as incidências de GVHD aguda e crônica foram de 28% (IC 95%: 22%–34%) e 38% (IC 95%: 27%–49%), respectivamente. Esses achados sugerem que a AZA pode ser uma estratégia promissora na profilaxia de recidivas pós-TCTH em neoplasias mieloides (12). Porém, destacamos que se trata de revisão realizada a partir de estudos de coorte e de braço único, sem comparador.
Pertinente ao caso, não foram encontrados estudos de boa qualidade avaliando o tratamento pleiteado em pacientes pediátricos.
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
AZACITIDINA	100 MG PO LIOF84 SUS INJ SC CT FA VD TRANS		R$ 1.292,94	R$ 108.606,96

* 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.
Em consulta à tabela CMED publicada em agosto de 2025 e, considerando os dados informados na prescrição médica, foi construída a tabela acima estimando o custo anual do tratamento, considerando a opção menos custosa.
Não foram encontradas análises de custo efetividade pertinentes ao caso em tela – uso de azacitidina como terapia de manutenção após transplante alogênico de medula óssea.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: potencial aumento de sobrevida global, porém sem comparação com outros tratamentos. Ainda, não estão disponíveis estudos de segurança do uso do medicamento na população pediátrica.

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

Conclusão

Tecnologia: AZACITIDINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de azacitidina em pacientes já submetidos à TCTH possui potencial de aumento de sobrevida global, porém a magnitude deste efeito ainda é incerta e são necessários mais estudos a respeito. No entanto, frisamos que a terapia em tela não tem potencial curativo e que mesmo para o benefício acima ainda restam incertezas na literatura com resultados inconsistentes entre os diversos estudos. Também reforçamos que o uso do medicamento não foi avaliado para uso de população pediátrica, como no caso em tela.
Além de benefício modesto para o quadro em tela, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas para casos semelhantes ao do paciente. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
É digno de nota que a avaliação de tratamento já ocorrido configura uma decisão particularmente complexa; entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se na avaliação de benefícios a partir da literatura médica, e que deve considerar como seria o parecer no momento da solicitação inicial do pleito, visando manter equidade e isonomia do sistema.

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-adults2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 17 de setembro de 2015;373(12):1136–52.
3. Oliai C, Schiller G. How to address second and therapy-related acute myelogenous leukaemia. Br J Haematol. janeiro de 2020;188(1):116–28.
4. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and

management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 26 de janeiro de 2017;129(4):424–47.
5. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. Blood. 7 de janeiro de 2016;127(1):62–70.
6. Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia - UpToDate [Internet]. [citado 17 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia
7. Azacitidine: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 25 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/azacitidine-drug-information
8. de Lima M, Giralt S, Thall PF, de Padua Silva L, Jones RB, Komanduri K, et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. Cancer. 1o de dezembro de 2010;116(23):5420–31.
9. Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, Thall PF, Lin R, Popat U, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. Blood Adv. 10 de novembro de 2020;4(21):5580–8.
10. Bewersdorf JP, Allen C, Mirza AS, Grimshaw AA, Giri S, Podoltsev NA, et al. Hypomethylating Agents and FLT3 Inhibitors As Maintenance Treatment for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation-A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplant Cell Ther. dezembro de 2021;27(12):997.e1-997.e11.
11. Li X, Wang W, Zhang X, Wu Y. Azacitidine and donor lymphocyte infusion for patients with relapsed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A meta-analysis. Front Oncol. 2022;12:949534.
12. Pan T, Han S, Zhou M, Qi J, Wang H, Xu X, et al. Efficacy of azacitidine in preventing relapse after hematopoietic stem cell transplantation for advanced myeloid malignancies: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Hematol. maio de 2022;15(5):457–64.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS.

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com documentação médica (Evento 21, ATESTMED21), trata-se de paciente diagnosticada com leucemia mielóide aguda, apresentando cariótipo complexo desfavorável, conforme protocolo GEMRAM (Protocolo Brasileiro de LMA), incluindo rearranjo molecular KMT2A, alterações cromossômicas 9,11, 49xx, +4, +6, del(11)(q23), +19(12)/49, del(18)(p11). Avaliação de medula óssea no D22 evidenciou celularidade de 10,8%, com negativação da doença residual mínima (DRM) após quimioterapia com ADE e intensificação pelo protocolo GELMAI. Frente à boa resposta, houve indicação formal de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) como consolidação terapêutica. O TCTH foi realizado em 07/08/2024, com doadora 100% compatível (irmã, soroconcordante CMV+ e mesma tipagem sanguínea). No pós-transplante, apresentou intercorrências infecciosas significativas: reativação de citomegalovírus (3 episódios), cistite hemorrágica viral (poliomavírus), pneumonia por rinovírus/pneumocistose (tratada empiricamente), COVID-19 (D+65), além de tamponamento cardíaco, disfunção ventricular direita por trombo intracavitário e doença do enxerto versus hospedeiro em pele e fígado. As avaliações de DRM em D+30 e D+90 mostraram DRM negativa e quimerismo completo (100%). Em janeiro de 2025, foi detectado derrame pericárdico, com análise do líquido revelando, por imunofenotipagem, uma

população celular anômala (0,27%) compatível com recidiva extramedular (marcadores CD3-/CD14, CD15, CD33, CD34, CD45, CD64, CD117, CD300, HLA-DR+). Em fevereiro de 2025, nova positividade de medula óssea com DRM de 0,0037%, mantendo o quimerismo de 100%. Já em março de 2025, houve piora laboratorial com DRM de 12%, indicando progressão franca da doença. Laudo mais recente (Evento 54, ATESTMED2) informa que após dois ciclos de infusão de leucócitos do doador associado a azacitidina, paciente apresenta DRM não detectada. Nesse contexto, tratamento com azacitidina. Cabe ressaltar que o medicamento já está em uso através de antecipação de tutela desde janeiro de 2025 (Evento 3 - DESPADEC1).
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). A incidência estimada da LMA é de 3,6 casos para cada 100.000 habitantes novos. A idade mediana do diagnóstico das LMAs é aproximadamente 67-68 anos, acomete homens e mulheres em frequência semelhante, e apresentam como fatores de risco doenças genéticas (exemplos: síndrome de Down, anemia de Fanconi, disceartose congênita, etc.), doenças hematológicas, mutações germinativas e exposições ao longo da vida, em particular, a radiação ionizante, aos benzenos e a agentes quimioterápicos (2). Quando a LMA ocorre após exposição a tratamentos antineoplásicos ou ‘evolui’ de condição hematológica pré-existente (síndrome mielodisplásica, mielofibrose primária, etc) ela é dita como Leucemia Mieloide Aguda Secundária, e apresenta um prognóstico clínico desfavorável (2), uma vez que estes apresentam uma menor taxa de resposta às quimioterapias convencionais (aproximadamente 40-50%) e piores taxa de sobrevida geral à longo prazo (menor do que 30% em 5 anos) (3).
O tratamento em primeira linha desta enfermidade depende do risco de recaída da doença, estabelecido pelas suas características genéticas e histórico do paciente, e resposta à terapêutica inicial (2,4), sendo considerado terapia de indução de remissão com combinação de quimioterápicos (daunorrubicina e arabinosideo-C, por exemplo). Entre respondedores se faz consolidação com quimioterapia (usualmente arabinosideo-C em doses altas a moderadas) para pacientes avaliados como de risco baixo de recaída. Já entre os pacientes com risco intermediário a elevado de recaída da LMA, a terapia de eleição de consolidação é o transplante alogênico de medula óssea (5). Entre pacientes com doença em situação de refratariedade ou de recaída (6), os pacientes candidatos a terapia intensiva de resgate seguido de transplante alogênico de medula óssea (em regime mieloablativo ou sequencial) ou terapia paliativa baseada em quimioterapia em baixa doses, terapia citorredutora, suporte transfusional.

Tecnologia 387977-B

CID: B44 - Aspergilose

Diagnóstico: B44 - 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 1 cp VO de 12/12h todos os dias. 60 cps. Uso Contínuo.

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? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

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 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: Efetividade, eficácia e segurança:
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).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
VORICONAZOL	200MG COM REV26 CT BL AL PLAS TRANS X 14		R$ 4.013,53	R$ 104.351,78

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 em agosto de 2025, foi elaborada a tabela acima para um ano de tratamento.
Em estudo de realidade europeia (Holanda), conduzido por Jansen et al. (13), 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 está 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 (14). 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 (15). 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 possa 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: 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. 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.
Inicialmente, cabe informar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário.
Permanecemos à disposição para eventual reavaliação, caso necessário.

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
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
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/servicosdesaude/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. 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.
14. 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.
15. 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.

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentação médica, a paciente em tela, após oito meses

de transplante de medula óssea para tratamento de leucemia mielóide aguda, desenvolveu quadro de aspergilose, para o qual foi prescrito o tratamento com voriconazol em abril de 2024 (Evento 18 - RECEITA13). Em laudo mais recente, de junho de 2025, solicita o seguimento do tratamento com voriconazol como terapia profilática secundária para aspergilose até o final do tratamento quimioterápico (Evento 74 - ATESTMED3).

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).