



RELATÓRIO PARA SOCIEDADE

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

FLUCITOSINA PARA O TRATAMENTO DE
PACIENTES COM MENINGITE CRIPTOCÓCICA E
DEMAIS FORMAS DE NEUROCRÍPTOCOCOSE

2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração do texto

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Odete Amaral da Silva

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Élida Lúcia Carvalho Martins

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

José Octávio Beutel

Marina Ongaratto Fauth

Patrícia Mandetta Gandara

Tatiane Araújo Costa

Layout e diagramação

Leo Galvão

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



Este documento é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

As recomendações da Comissão são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação, exclusão ou alteração da tecnologia analisada.

A recomendação final é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE/MS, que decide sobre quais tecnologias em saúde serão disponibilizadas no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:

conitec.gov.br

FLUCITOSINA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM MENINGITE CRIPTOCÓCICA E DEMAIS FORMAS DE NEUROCRYPTOCOCOSE

O que é a meningite criptocócica?

A meningite criptocócica é uma das infecções oportunistas (infecções provocadas por microorganismos que, geralmente, não provocam doenças em pessoas com o sistema imunológico saudável) mais importantes no mundo e a causa mais comum de meningite em pessoas que vivem com HIV, contribuindo de modo significativo para a mortalidade desses indivíduos. A ocorrência em outros tipos de pacientes imunocomprometidos também é preocupação mundial. Além disso, a criptococose tem sido relatada em pessoas aparentemente sem comprometimento imunológico.

Trata-se de uma meningite ou meningoencefalite aguda ou subaguda causada pelo *Cryptococcus*, que é um gênero de fungo encontrado no meio ambiente em todo o mundo. A meningite por fungos não é contagiosa e a transmissão acontece por meio da inalação de fungos causadores da criptococose, os quais podem se manter alojados nos pulmões sem manifestação até que a doença se desenvolva.

Há duas formas de apresentação possíveis: como criptococose oportunista, causada predominantemente por *Cryptococcus neoformans* da variante *neoformans*, sen-

do comum em todo o mundo e relacionada a condições de deficiência do sistema imunológico; ou como criptococose primária, causada principalmente por *Cryptococcus neoformans* da variante *gattii*, que é endêmica em áreas tropicais e subtropicais e pode afetar indivíduos sem comprometimento do sistema imunológico, ou seja, indivíduos imunocompetentes, sobretudo crianças e jovens saudáveis.

No Brasil, estima-se que a meningite criptocócica ocorra como primeira manifestação oportunista em cerca de 4,4% dos casos de Aids e que o número de casos existentes da criptococose associada à doença esteja entre 8% e 12% na região Sudeste. Já nas regiões Norte e Nordeste predominam casos de criptococose em indivíduos imunocompetentes (indivíduos com resposta imunológica normal), comportando-se como endemia regional. Ademais, considera-se que a mortalidade por criptococose seja de aproximadamente 10% nos países desenvolvidos, chegando a 43% nos países em desenvolvimento.

As manifestações da doença variam de acordo com a situação imunológica do paciente. Em indivíduos com comprometimento imunológico, a inflamação do cérebro e das meninges é aguda, com diversos sinais como dor de cabeça, febre, demência progressiva e confusão mental. Em indivíduos cujo sistema imunológico funciona adequadamente, os sintomas mais comuns são dor

de cabeça, febre, vômitos, alterações visuais e rigidez de nuca. Também são comuns outros sinais neurológicos, a exemplo de comprometimento de coordenação motora, rebaixamento do nível de consciência, distúrbios da linguagem. Além disso, pode ocorrer evolução do quadro clínico para torpor ou coma e para sequelas, sendo mais frequentes a diminuição da capacidade mental, redução da acuidade visual, paralisia permanente dos nervos cranianos e hidrocefalia.

Como os pacientes com meningite criptocócica são tratados no SUS?

Segundo o Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, o tratamento da meningite criptocócica deve considerar o estado imunológico do paciente e a disponibilidade de medicamentos, sendo possível adotar diferentes esquemas terapêuticos.

O tratamento é dividido em três fases (indução, consolidação e manutenção) e o Guia preconiza a utilização de anfotericina B, flucitosina, fluconazol e itraconazol para tratamento medicamentoso de pacientes com meningite criptocócica e outras formas de criptococose. Contudo, a flucitosina não se encontra incorporada ao SUS.

Medicamento analisado: flucitosina

A solicitação de análise da proposta de reincorporação de flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS foi demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), tendo em vista a recomendação do uso do medicamento no tratamento de meningite criptocócica pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e a inclusão de flucitosina na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS (LME), na apresentação farmacêutica de cápsula de 250 mg.

O Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde orienta o uso de flucitosina em esquemas terapêuticos de tratamento da meningite criptocócica, mas atualmente o medicamento não possui registro na Anvisa e não está incorporado ao SUS, conforme a versão de 2020 da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). A flucitosina já integrou a Rename para tratamento de algumas infecções por fungos, entretanto, foram registradas resistências importantes, fazendo com que a terapia com o medicamento fosse abandonada.

Além disso, o surgimento de composto antifúngicos com eficácia e segurança superiores à flucitosina motivou a retirada do mercado brasileiro nos anos 1990 e, consequentemente, sua exclusão da Rename em 2006. Contudo, sabe-se que o uso de flucitosina em associação com

anfotericina B apresenta efeito farmacológico eficaz em infecções fúngicas graves causadas por *Cryptococcus neoformans*, como a meningite criptocócica.

A flucitosina na apresentação cápsula de 250 mg e 500mg é indicada apenas no tratamento de infecções fúngicas graves, tais como infecção generalizada do corpo, inflamação de membrana cardíaca e infecções do sistema urinário causadas por cepas sensíveis de *Candida*, meningite e infecções pulmonares causadas por *Cryptococcus*.

O medicamento é contraindicado para indivíduos com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos seus componentes. Além disso, deve ser administrado com extrema cautela em pacientes com insuficiência renal, depressão de medula óssea e gestantes.

Em indivíduos HIV-positivos com meningite criptocócica, a análise de evidências clínicas aponta que o uso de anfotericina B e flucitosina (por duas semanas) apresentou uma redução de 34% no risco de morte em dez semanas quando comparado ao uso de tratamento exclusivo de anfotericina B, já a associação anfotericina B e flucitosina (por uma semana) representou uma redução de 55% no risco de morte, quando comparada indiretamente ao tratamento apenas com anfotericina B. A associação foi classificada como o esquema terapêutico mais eficaz e seguro. Desse modo, conclui-se que a inclusão de flucitosina (por uma ou duas semanas) ao tratamento com anfotericina B

para meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose apresenta-se mais eficaz que o tratamento somente com anfotericina B.

Quanto à segurança, a redução de glóbulos brancos no sangue (do tipo neutrófilos) foi mais frequente com anfotericina B e flucitosina (duas semanas) do que anfotericina B em uso exclusivo. Por outro lado, não foi observada diferença estatisticamente significativa nos demais desfechos de segurança. Na avaliação da certeza da evidência, os desfechos “mortalidade em dez semanas” e “reações adversas graves” foram classificados como baixa certeza, e “atividade fungicida inicial” como moderada.

No que diz respeito à avaliação econômica, o esquema anfotericina B e flucitosina durante uma semana foi o mais vantajoso no tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, pois apresenta maior eficácia e menor custo do que a terapia de duas semanas, representando uma economia de R\$ 80.650,41 por morte evitada.

A incorporação de flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS, entre 2021 e 2025, considerando o esquema anfotericina B e flucitosina (duas semanas) terá um impacto orçamentário de R\$ 30.474.801,28 no primeiro ano, chegando a R\$ 150.876.190,08 ao final

de cinco anos.

Já o esquema de uma semana apresentará um gasto de R\$ 9.590.140,49 no primeiro ano e de R\$ 47.479.353,39 ao longo de cinco anos. Em cenários alternativos, com preços menores, anfotericina B e flucitosina (duas semanas) representarão um impacto adicional acumulado nos cinco anos (2021 a 2025) de R\$ 205.329,60, e o esquema com duração de uma semana um impacto orçamentário de R\$ 26.655.998,67.

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a incorporação no SUS de flucitosina para tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose. Esse tema foi discutido durante a 95ª reunião ordinária da Comissão, realizada no dia 03 de março de 2021. Na ocasião, o Plenário considerou que a flucitosina, associada à anfotericina B, possui eficácia superior e segurança semelhante ao tratamento apenas com anfotericina B.

O assunto esteve disponível na consulta pública nº 16, durante 20 dias, no período de 18/03/2021 a 06/04/2021, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 80 contribuições, sendo 47 técnico-científicas e 33 sobre experiência ou opinião. A maioria das contribuições recebidas concordou com a recomendação inicial da Conitec de incorporar a flucitosina para tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS.

Entre os principais argumentos apresentados nas contribuições, destacaram-se os seguintes: eficácia da flucitosina, diminuição da mortalidade, redução do tempo de tratamento e hospitalização, diminuição de complicações, redução dos custos hospitalares, oferta de uma alternativa terapêutica mais eficaz, relevância da incorporação da flucitosina, alinhamento com as recomendações da OMS e de outras diretrizes internacionais. Desse modo, o resultado da consulta pública não alterou o entendimento do Plenário e a recomendação inicial da Conitec foi mantida.

Recomendação final da Conitec

Durante a 97^a reunião ordinária, realizada nos dias 5 e 6 de maio de 2021, a Conitec recomendou, por unanimidade, a incorporação da flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde. O Plenário manteve o entendimento de que a flucitosina, associada à anfotericina B, possui

eficácia superior e segurança semelhante à monoterapia com anfotericina B.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação, no âmbito do SUS, da flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_614_flucitosina_Meningite_Criptococica_P_21.pdf.