

RELATÓRIO PARA SOCIEDADE

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

ANIDULAFUNGINA
para tratamento de pacientes
com candidíase invasiva

2022 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 em Saúde - DGITS

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/DGITS/SCTIE/MS

Elaboração do texto

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Mariana de Souza Fonseca

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Fernanda Moreira Moraes

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

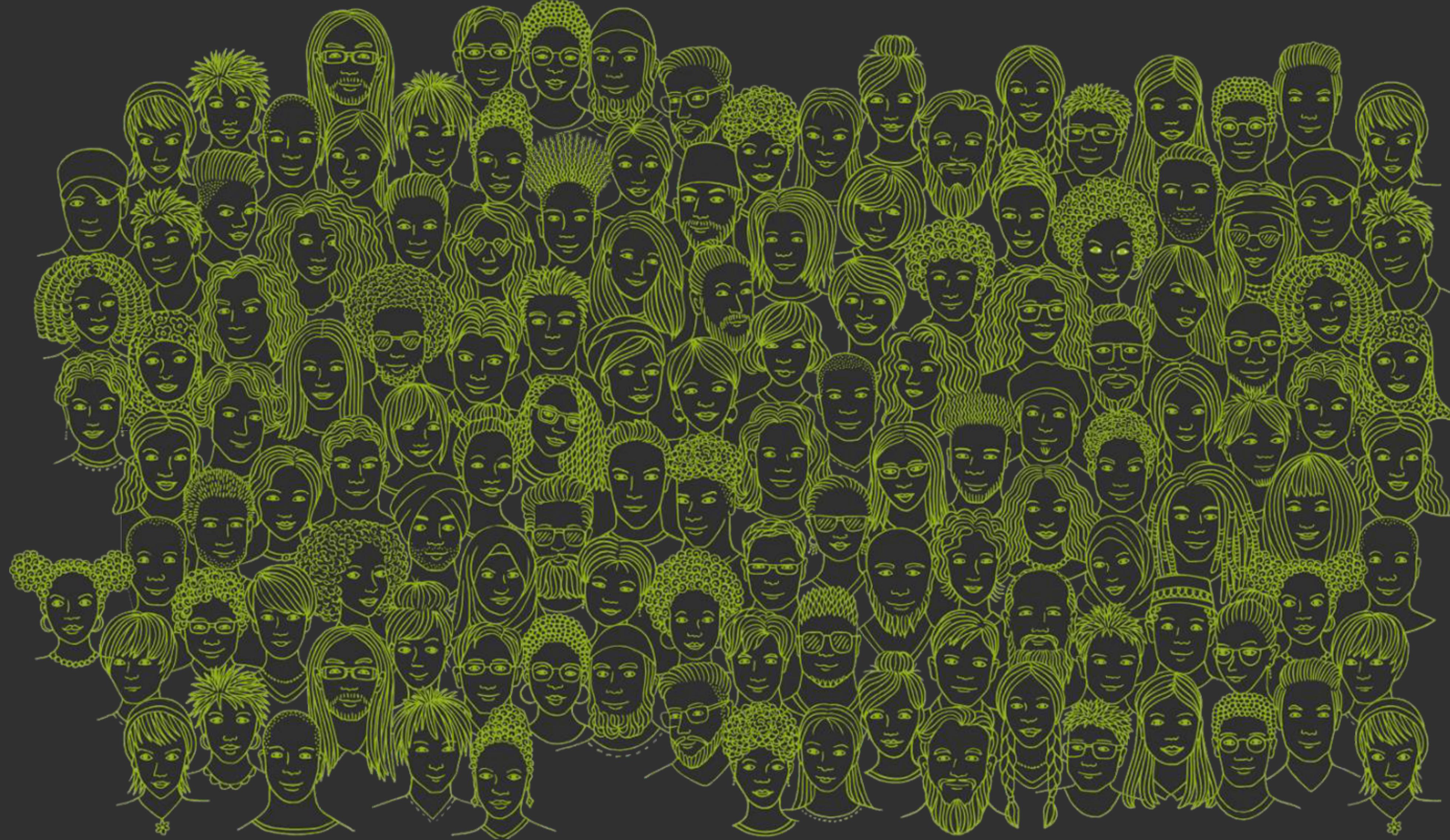
Patrícia Mandetta Gandara

Layout e diagramação

Danthon do Amaral Corrêa

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITS/SCTIE/MS



Este relatório 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 que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

Todas as recomendações da Conitec 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/alteração da tecnologia analisada.

A recomendação da Conitec é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insu-
mos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE, que decide sobre quais medicamentos, pro-
dutos e procedimentos serão disponibilizados no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:
conitec.gov.br

ANIDULAFUNGINA

para tratamento de pacientes

com candidíase invasiva

O QUE É CANDIDÍASE INVASIVA?

A candidíase engloba um conjunto de infecções causadas por espécies de fungos *Candida*. Elas podem se manifestar tanto de forma localizada, como na boca e/ou faringe (candidíase orofaríngea), quanto de forma disseminada. Esta última inclui infecções de corrente sanguínea e de outros tecidos, como o sistema nervoso central, coração, olhos, ossos, peritônio (membrana que recobre a parede do abdômen e a superfície dos órgãos ali localizados), fígado etc. Pode ainda se apresentar por febre isolada e até infecção generalizada dos órgãos.

Nesse sentido, a candidíase invasiva é definida como uma infecção sistêmica por alguma espécie de fungo ligada ao gênero *Candida*, podendo estar associada (ou não) a um resultado positivo em exame para detectar a presença de microrganismos no sangue, como fungos e bactérias. Quando o resultado é positivo, percebe-se que o fungo infectou a corrente sanguínea (candidemia).

Essa infecção ocorre principalmente em pessoas com imunodeficiência, como portadores de cânceres sanguíneos, pacientes transplantados e em quimioterapia ou que necessitam de cuidados prolongados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Pacientes críticos com internação em UTI frequentemente possuem diversos fatores de risco para candidíase invasiva, como uso de corticosteroides, de antibióticos de amplo espectro (que atuam contra vários tipos de bactérias), de nutrição parenteral (administração de nutrientes diretamente na veia) e de acessos venosos centrais. Outro fator de risco importante é a realização recente de algum procedimento cirúrgico, principalmente na região abdominal com complicações pós-cirúrgicas.

A cada ano, a candidíase invasiva afeta mais de 250.000 pessoas em todo o mundo e causa mais de 50.000 mortes. Entre as apresentações da candidíase invasiva, a candidemia é a mais frequente, sendo a quarta infecção da corrente sanguínea mais comum em UTIs. No Brasil, dados apontam para a ocorrência de 2,5 casos de candidemia para cada mil internações hospitalares. Em um estudo recente realizado no Paraná e publicado em 2021, verificaram-se 2,7 casos de candidemia para cada mil pacientes por dia e 1,2 episódios para cada mil internações.

Aproximadamente 95% dos casos de candidíase invasiva são causados por cinco espécies: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, complexo *Candida parapsilosis* e *Candida krusei*. Dentre esses, a *Candida albicans* é mais comum. Entretanto, nas últimas décadas, tem sido observado um aumento das infecções por *Candida* não *albicans*, que correspondem a cerca de metade dos casos de candidemia.

No Brasil, o complexo *Candida parapsilosis* aparece como responsável por 15 a 51% das candidemias, que são observadas em todas as faixas etárias, muito embora nos países do hemisfério norte ocorram com mais frequência em recém-nascidos e crianças. A *Candida tropicalis* tem sido descrita como causa de infecção oportunista em pessoas com neutropenia (queda no número de neutrófilos – células de defesa que ajudam no combate a fungos e bactérias) e que fazem uso de antibióticos de amplo espectro com alteração da flora intestinal, sendo o segundo ou terceiro agente causador de candidemias em pessoas com leucemia em lugares como Europa e Estados Unidos. No Brasil, contudo, esse complexo é responsável por um número significativo de casos de candidemia em pessoas sem neutropenia.

COMO OS PACIENTES COM CANDIDÍASE INVASIVA SÃO TRATADOS NO SUS?

Conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), publicada em 2022 pelo Ministério da Saúde, a anfotericina B em suas diferentes apresentações está incluída na Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde. São elas: Anfotericina B Desoxicolato (ABD)

e formulações lipídicas de anfotericina B (anfotericina B lipossomal e Complexo Lipídico de Anfotericina B - CLAB). Atualmente, porém, apenas o CLAB é distribuído no SUS para o tratamento de candidíase invasiva.

De todo modo, diversos consensos de sociedades científicas têm sugerido o uso da anidulafungina como primeira linha para o tratamento da candidíase invasiva. Porém, esse medicamento não está incluído na última versão da Rename.

MEDICAMENTO ANALISADO: ANIDULAFUNGINA

A anidulafungina é um agente antifúngico administrado na veia que possui ação fungicida contra um amplo espectro de espécies do gênero *Candida*. Ela inibe a produção de uma proteína essencial para a formação da parede celular do fungo, ou seja, sem ele, a célula fúngica morre. Em geral, a duração mínima do tratamento é de duas semanas após a cultura de sangue se tornar negativa. Além disso, deve ser continuado até que todos os sinais e sintomas atribuídos à candidíase invasiva tenham desaparecido e o número de neutrófilos se mostre acima de 500 células/ μ L e com tendência consistente de elevação. No caso de pacientes em que o fungo se expandiu para outros locais de infecção, a terapia deve ser continuada por tempo prolongado.

Em termos de sucesso do tratamento, não foi observada diferença significativa entre a anidulafangina e a ABD, como também entre a anidulafangina e a anfotericina B lisossomal. Ainda assim, quando se leva em consideração a eficácia absoluta e a chance de ser a melhor alternativa de tratamento, a anidulafangina apresenta vantagem em relação à ABD e à anfotericina B lisossomal. Não houve diferença significativa em relação à mortalidade.

Com relação aos eventos adversos, foram analisadas as ocorrências de elevação de enzimas hepáticas com e sem necessidade de suspender a droga. No caso de não haver necessidade de suspender o tratamento, a anidulafungina mostrou-se superior aos tratamentos com anfotericina B. Quanto à ocorrência de elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspensão do tratamento, não houve diferença entre as terapêuticas avaliadas.

Acerca dos aspectos econômicos, verificou-se que a anidulafungina é menos custosa e mais efetiva do que o CLAB e apresenta uma melhor relação entre custo e o desempenho da tecnologia quando comparada com a ABD. Isso se observa tanto em relação à sobrevida quanto ao sucesso do tratamento. Quando se levou em conta a probabilidade de se precisar realizar diálise nos pacientes com toxicidade renal, a anidulafungina também se mostrou menos custosa e mais efetiva do que a ABD quanto aos seguintes aspectos: aumento da taxa de resposta, diminuição do número de pacientes que necessitam diálise e probabilidade de aumento na taxa de pacientes que desenvolvem toxicidade renal.

Em cinco anos, o custo adicional da anidulafungina em relação à ABD seria de R\$ 19.705,109,58. No entanto, quando se considera fatores como o aumento da necessidade do uso de diálise e a diminuição da taxa de resposta relacionados à ABD, verifica-se a substituição da ABD pela anidulafungina poderia gerar uma economia de recursos de cerca de 80 milhões de reais e 150 milhões de reais em cinco anos, respectivamente.

PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para interessados em participar da Perspectiva do Paciente para este tema. Entretanto, não houve inscrições.

RECOMENDAÇÃO INICIAL

A Conitec recomendou inicialmente a incorporação da anidulafungina para o tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva. Este tema foi discutido durante a 107^a Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 6 e 7 de abril de 2022. Na ocasião, o Plenário considerou que a tecnologia em avaliação é custo-efetiva e promove a redução de efeitos adversos. Além disso, evidências apontaram que a anidulafungina foi o antifúngico com maior chance de ser a melhor alternativa para o tratamento de pessoas com candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 30, durante 20 dias, no período de 10/05/2022 a 30/05/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

RESULTADO DA CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 12 contribuições: três contribuições técnico-científicas e nove sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Quase todas as contribuições mostraram-se favoráveis à incorporação da anidulafungina, com exceção de uma que não apresentou opinião formada.

Em geral, as contribuições destacaram os benefícios clínicos do medicamento e que ele se apresenta como uma opção terapêutica de primeira linha para o tratamento da candidíase invasiva causada por diferentes espécies de fungos do gênero *Candida*.

Essas considerações se basearam em dados já apresentados na discussão inicial do tema e não foram adicionados outros resultados de estudos científicos que alterassem a recomendação inicial da Conitec.

RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 109ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 9 de junho de 2022, decidiram, por unanimidade, recomendar a incorporação, no SUS, da anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

DECISÃO FINAL

Com base na recomendação da Conitec, a Secretaria 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 Sistema Único de Saúde (SUS), da anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220728_Relatorio_anidulafungina_candidiase_Final_743_2022.pdf