

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Março/2021

Flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose

Brasília – DF

2021

2021 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir

critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem metanálise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-Científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

TABELA

Tabela 1. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.	16
Tabela 2. Análise de custo-efetividade do esquema terapêutico com anfotericina B e flucitosina (1 ou 2 semanas) em comparação à monoterapia com anfotericina B.	17
Tabela 3. Impacto orçamentário incremental de anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas), comparado à monoterapia com anfotericina B, no tratamento da meningite criptocócica no SUS.	19
Tabela 4. Impacto orçamentário incremental de anfotericina B e flucitosina (em 1 semana), comparado à monoterapia com anfotericina B, no tratamento da meningite criptocócica no SUS.	20

QUADRO

Quadro 1. Esquemas terapêuticos para meningite criptocócica e outras formas de criptococose.	11
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	12

FIGURA

Figura 1. Curva de aceitabilidade comparando os três esquemas terapêuticos para meningite criptocócica.	18
---	----

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	10
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	11
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA	13
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	14
7.1	Efeitos desejáveis da tecnologia	14
7.1.1	Mortalidade em 10 semanas	14
7.1.2	Atividade fungicida inicial.....	15
7.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia	15
7.2.1	Eventos adversos graves.....	15
7.3	Certeza geral das evidências (GRADE).....	16
7.4	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	16
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	17
8.1	Avaliação econômica.....	17
8.2	Impacto orçamentário.....	19
9.	ACEITABILIDADE.....	21
10.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	21
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	21
12.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	22
13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	24
15.	REFERÊNCIAS.....	25
	ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	27
	ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	51
	ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	64

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Flucitosina

Indicação: Meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – SVS/MS

Introdução: A meningite criptocócica é uma das infecções oportunistas mais importantes no mundo que pode se apresentar como criptococose oportunista, sendo cosmopolita e associada a condições de imunodepressão celular, causada predominantemente por *Cryptococcus neoformans* variedade *neoformans*; ou como criptococose primária de hospedeiro aparentemente imunocompetente (prioritariamente crianças e jovens hígidos), a qual costuma ser endêmica em áreas tropicais e subtropicais, causada predominantemente por *Cryptococcus neoformans* variedade *gattii*. No Brasil, estima-se que a meningite criptocócica ocorra como primeira manifestação oportunista em cerca de 4,4% dos casos de Aids e que a prevalência da criptococose associada a Aids esteja entre 8% e 12% na região Sudeste. Ademais, estima-se que a mortalidade por criptococose seja 10% nos países desenvolvidos, chegando a 43% nos países em desenvolvimento. A depender do estado imunológico do paciente e da disponibilidade dos medicamentos, vários esquemas terapêuticos podem ser adotados. Entretanto, flucitosina não se encontra incorporada no SUS. Dessa forma, a SVS/MS demandou à Conitec a análise da proposta de reincorporação de flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS.

Pergunta: O tratamento com flucitosina, associada à anfotericina B, é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, quando comparado à monoterapia com anfotericina B?

Evidências clínicas: Foi incluída apenas uma revisão sistemática com metanálise em rede que avaliou indivíduos HIV-positivos com meningite criptocócica. Quando comparado diretamente à monoterapia com anfotericina B, o esquema de anfotericina B e flucitosina (2 semanas) apresentou uma redução de 34% no risco de morte em 10 semanas. Já anfotericina B e flucitosina (1 semana) representou uma redução de 55% no risco de morte, quando comparada indiretamente à anfotericina B em monoterapia, sendo classificada na metanálise em rede como o esquema terapêutico mais eficaz. Quanto à segurança, neutropenia foi mais frequente com anfotericina B e flucitosina (2 semanas) do que anfotericina B em monoterapia. Por outro lado, não foi observada diferença estatisticamente significativa nos demais desfechos de segurança. Resultados da comparação “1 semana de anfotericina B e flucitosina versus 2 semanas de anfotericina B” não foram obtidos. Na avaliação da certeza da evidência, os desfechos “mortalidade em 10 semanas” e “eventos adversos graves” foram classificados como baixa certeza, e “atividade fungicida inicial” como moderada (Anexo 1).

Avaliação econômica: Na análise de custo-efetividade conduzida por meio de uma árvore de decisão, o esquema anfotericina B e flucitosina durante 1 semana foi o mais custo-efetivo no tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, apresentando a maior eficácia e custos inferiores à terapia de 2 semanas, e com uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 80.650,41/morte evitada. Além disso, quando variado o custo do esquema anfotericina B e flucitosina (1 semana) na análise de sensibilidade, estimou-se uma economia (*cost saving*) de aproximadamente R\$ 50.000/morte evitada (Anexo 2).

Análise de impacto orçamentário: Considerou-se os possíveis pacientes com meningite criptocócica no Brasil entre 2021 e 2025 e uma taxa de difusão de 100% desde o primeiro ano (2021 a 2025). No cenário principal, o impacto orçamentário com anfotericina B e flucitosina (2 semanas) foi de R\$ 30.474.801,28 no primeiro ano, chegando a R\$ 150.876.190,08 ao final de cinco anos (2021 a 2025). Já o esquema de 1 semana apresentou um impacto incremental de R\$ 9.590.140,49 no primeiro ano e, ao longo de cinco anos (2021 a 2025), de R\$ 47.479.353,39. Entretanto, possivelmente os custos de flucitosina estão superestimados. Assim, nos cenários alternativos com preços inferiores, anfotericina B e flucitosina (2 semanas) apresentou um impacto incremental acumulado nos cinco anos (2021 a 2025) de R\$ 205.329,60, e o esquema com duração de 1 semana um impacto incremental de -R\$ 26.655.998,67, gerando economia ao SUS (Anexo 3).

Recomendações internacionais: Não foram encontradas recomendações para a avaliação da flucitosina no tratamento da meningite criptocócica por outras sete agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), para a pergunta de pesquisa objetivo deste relatório.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: De acordo com os critérios adotados, não foram localizados medicamentos em desenvolvimento clínico para a doença. Identificou-se o pedido de depósito de patente relacionada à flucitosina, que foi concedida em 19/11/19.

Considerações finais: Concluiu-se que flucitosina, associada à anfotericina B, possui eficácia superior e segurança semelhante à monoterapia com anfotericina B, especialmente quando se trata do esquema de 1 semana de duração. Além disso, este se mostrou mais custo-efetivo e com potencial de ser econômico (*cost saving*) para o SUS, a depender do preço de flucitosina a ser praticado. Isto indica que haverá boa aceitabilidade da tecnologia pelas partes interessadas e sem importantes barreiras na implementação deste.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 95ª Reunião Ordinária, no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS. Os membros da Conitec consideraram que a flucitosina, associada à anfotericina B, possui eficácia superior e segurança semelhante à monoterapia com anfotericina B.

4. INTRODUÇÃO

A meningite criptocócica é uma das infecções oportunistas mais importantes e a causa mais comum de meningite em entre as pessoas que vivem com HIV, contribuindo de maneira importante para a mortalidade desses indivíduos. Sua ocorrência nos demais tipos de pacientes imunocomprometidos também tem gerado uma preocupação mundial. Além disso, a criptococose tem sido relatada em indivíduos aparentemente imunocompetentes (1,2).

Esta doença é uma meningite ou meningoencefalite aguda ou subaguda causada pelo *Cryptococcus*, que é encontrado no meio ambiente em todo o mundo (1). A transmissão geralmente ocorre por meio da inalação das formas infectantes (conídios) do ambiente, podendo inclusive se manter latentes nos linfonodos pulmonares, até que a doença se desenvolva no indivíduo (2).

Pode se apresentar como criptococose oportunista, sendo cosmopolita e associada a condições de imunodepressão celular, causada predominantemente por *Cryptococcus neoformans* variedade *neoformans*; ou como criptococose primária de hospedeiro aparentemente imunocompetente (prioritariamente crianças e jovens hígidos), a qual costuma ser endêmica em áreas tropicais e subtropicais, causada predominantemente por *Cryptococcus neoformans* variedade *gattii* (3).

As manifestações variam de acordo com o estado imunológico do paciente. No indivíduo com comprometimento imunológico (Aids ou outras condições de imunossupressão), a meningoencefalite é aguda, com ampla variedade de sinais, como cefaleia, febre, demência progressiva e confusão mental. No indivíduo imunocompetente, o quadro é exuberante, e os sintomas comumente descritos são: cefaleia, febre, vômitos, alterações visuais, rigidez de nuca. Outros sinais neurológicos, como ataxia, alteração do sensório e afasia, são comuns. Além disso, pode ocorrer evolução para torpor ou coma e significativo número de sequelas; sendo mais frequentes a diminuição da capacidade mental (30%), redução da acuidade visual (8%), paralisia permanente de nervos cranianos (5%) e hidrocefalia (3).

No Brasil, estima-se que a meningite criptocócica ocorra como primeira manifestação oportunista em cerca de 4,4% dos casos de Aids e que a prevalência da criptococose associada a Aids esteja entre 8% e 12% na região Sudeste. Entretanto, nas regiões Norte e Nordeste do Brasil predominam casos de criptococose em indivíduos sem evidência de imunossupressão, causados pela variedade *gattii*, comportando-se como endemia regional. Ademais, estima-se que a mortalidade por criptococose seja 10% nos países desenvolvidos, chegando a 43% nos países em desenvolvimento (3).

Segundo o Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, o tratamento da meningite criptocócica é dividido em três fases: indução, consolidação e manutenção. Além disso, é pontuado que a depender do estado imunológico do paciente e da disponibilidade dos medicamentos, vários esquemas terapêuticos podem ser adotados. No Quadro 1 são apresentados os tratamentos preconizados pelo documento. Entretanto, flucitosina não se encontra incorporada no SUS.

Quadro 1. Esquemas terapêuticos para meningite criptocócica e outras formas de criptococose.

Estado imunológico	Indução	Consolidação	Manutenção
Imunocompetente	Anfotericina B: 1mg/kg/dia endovenosa + 5-Flucitosina: 100mg/kg/dia via oral, de 6 em 6h por 14 dias	Fluconazol: 400mg/dia via oral por 6 a 10 semanas	Quando necessária, será realizada de acordo com indicação médica.
	Anfotericina B: 1mg/kg/dia endovenosa + 5-Flucitosina: 100mg/kg/dia via oral, de 6 em 6h por 6 a 10 semanas		
	Anfotericina B: 1mg/kg/dia endovenosa por 6 a 10 semanas		
	Formulações lipídicas de anfotericina B (lipossomal ou complexo lipídico): 3 a 6mg/kg/dia, endovenosa, por 6 a 10 semanas		
Imunodeprimido (HIV ou outra imunossupressão)	Anfotericina B: 1mg/kg/dia endovenosa + 5-Flucitosina: 100mg/kg/dia via oral, de 6 em 6h por 14 dias	Fluconazol: 400mg/dia via oral por 10 semanas	Fluconazol: 200 a 400mg/dia via oral por 12 a 24 meses ou Itraconazol: 200mg/dia via oral por 12 a 24 meses
	Anfotericina B: 1mg/kg/dia endovenosa + 5-Flucitosina: 100mg/kg/dia via oral, de 6 em 6h por 6 a 10 semanas		
	Formulações lipídicas de anfotericina B (lipossomal ou complexo lipídico): 3 a 6 mg/kg/dia, endovenosa, por 6 a 10 semanas		
	Em caso de intolerância ou impossibilidade do uso de anfotericina B e suas formulações lipídicas		
	Fluconazol: 800 a 1.600mg/dia via oral + 5-flucitosina 100mg/kg/dia 6 em 6h ou		
	Fluconazol: 1.600mg a 2.000mg/dia via oral por 6 a 10 semanas ou Fluconazol: 400 a 800mg/dia via oral por 10 a 12 semanas		

Fonte: Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (2019) (3).

Dessa forma, a Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (SVS/MS), demandou à Secretaria-Executiva da Conitec a análise da proposta de reincorporação de flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS, conforme documento 0015310166 do processo 25000.206736/2018-58, no Sistema Eletrônico de Informações (SEI) do Ministério da Saúde.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O Quadro 2 apresenta as principais informações técnicas sobre a flucitosina.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Flucitosina
Nome comercial	Ancobon® (medicamento de referência)
Apresentação	Cápsulas de 250 mg e 500 mg
Detentor do registro (FDA – EUA)	Bausch
Fabricante	Valeant Pharmaceuticals
Indicação aprovada (FDA – EUA)	ANCOBON® (flucitosina) é indicado apenas no tratamento de infecções graves causadas por cepas sensíveis de <i>Candida</i> (na septicemia, endocardite e infecções do sistema urinário) e/ou <i>Cryptococcus</i> (na meningite e infecções pulmonares).
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose
Posologia e Forma de Administração (FDA – EUA)	A dosagem usual de ANCOBON® é de 50 mg a 150 mg/kg/dia dividida em doses com intervalos de 6 horas. A náusea ou o vômito podem ser reduzidos ou evitados se algumas cápsulas forem administradas após um período de 15 minutos. ANCOBON® deve ser usado em combinação com anfotericina B para o tratamento de candidíase sistêmica e criptococose devido ao surgimento de resistência a ANCOBON®.
Preço unitário proposto (EUA)	R\$ 293,92 (US\$ 55,66) por cápsula de 500 mg de flucitosina, conforme preço médio de varejo apresentado pelo Drugs.com dos EUA (Anexos 2 e 3).

Fonte: Bula do medicamento Ancobon® (4).

Contraindicações: hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um de seus excipientes.

Cuidados e Precauções: flucitosina deve ser administrada com extrema cautela a pacientes com insuficiência renal, já que é excretado principalmente pelos rins, e o comprometimento renal pode levar ao acúmulo da droga. As concentrações séricas de flucitosina devem ser monitoradas para determinar a adequação da excreção renal em tais pacientes. Os ajustes posológicos devem ser feitos em pacientes com insuficiência renal para prevenir o acúmulo progressivo do fármaco ativo. Além disso, flucitosina deve ser administrada com extrema cautela a pacientes com depressão da medula óssea, especialmente no caso de doença hematológica, tratamento concomitante ou histórico com radiação ou medicamentos que deprimem a medula óssea. A toxicidade da medula óssea pode ser irreversível e pode levar à morte em pacientes imunossuprimidos. Antes e durante a terapia com flucitosina, os eletrólitos (devido à hipocalemia) e o estado hematológico (contagem de leucócitos e trombócitos), renal e hepático (fosfatase alcalina, SGOT e SGPT) do paciente devem ser determinados e monitorados. Foi relatado que a citosina arabinosídeo, um agente citostático, inativa a atividade antifúngica da flucitosina por inibição competitiva. Os medicamentos que prejudicam a filtração glomerular podem prolongar a meia-vida biológica da flucitosina. ANCOBON deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício

potencial justificar o risco potencial para o feto. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes por ANCOBON, deve-se decidir pela suspensão da amamentação ou o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe. A eficácia e segurança de flucitosina não foram sistematicamente estudadas em pacientes pediátricos.

Eventos adversos:

Cardiovascular: parada cardíaca, toxicidade miocárdica, disfunção ventricular. Respiratório: parada respiratória, angina, dispneia. Dermatológicas: erupção cutânea, prurido, urticária, fotossensibilidade. Gastrintestinais: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, anorexia, boca seca, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal, lesão hepática aguda, incluindo necrose hepática com possível desfecho fatal em pacientes debilitados, disfunção hepática, icterícia, colite ulcerativa, enterocolite, elevação da bilirrubina, aumento das enzimas hepáticas. Geniturinário: azotemia, elevação da creatinina e uréia, cristalúria, insuficiência renal. Hematológicas: anemia, agranulocitose, anemia aplásica, eosinofilia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia e casos fatais de aplasia da medula óssea. Neurológico: ataxia, perda auditiva, cefaleia, parestesia, parkinsonismo, neuropatia periférica, piroxia, vertigem, sedação, convulsões. Psiquiátrico: confusão, alucinações, psicose. Diversos: fadiga, hipoglicemia, hipocalcemia, fraqueza, reações alérgicas, síndrome de Lyell.

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

Na 19ª Reunião do Comitê de Especialistas sobre a Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais, da Organização Mundial de Saúde (OMS), o uso de flucitosina no tratamento da meningite criptocócica foi recomendado (5). Assim, o fármaco passou a fazer parte da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, na apresentação farmacêutica de cápsula de 250 mg (6).

O Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, em sua 3ª edição publicada em 2019, orienta a utilização de flucitosina, associada à anfotericina B, na fase de indução do tratamento da meningite criptocócica, durante ao menos 14 dias. Posteriormente, fluconazol pode ser utilizado na fase de consolidação (3). Entretanto, atualmente flucitosina não se encontra incorporada no SUS, conforme a versão de 2020 da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) (7). Por isso, apenas a anfotericina B está disponível no SUS para a fase de indução do tratamento da meningite criptocócica.

A flucitosina integrou a Rename anteriormente, para tratamento de algumas infecções fúngicas, sobretudo no tratamento da cromoblastomicose. Contudo, foram registradas resistências primária e secundária importantes às cepas de *C. albicans*, fazendo com que a monoterapia com o medicamento fosse abandonada. Posteriormente, houve o

surgimento de novos compostos antifúngicos, com eficácia e segurança superiores à flucitosina, o que levou à retirada da flucitosina do mercado brasileiro na década de 1990 e, conseqüentemente, sua exclusão da Rename em 2006. Entretanto, o uso de flucitosina em associação com anfotericina B apresenta sinergismo da ação farmacológica em infecções fúngicas graves causadas por *Cryptococcus neoformans*.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

As evidências a seguir são apresentadas por desfecho, considerando os resultados provenientes do estudo de Tenforde e colaboradores (2018) (8), uma revisão sistemática com metanálise em rede produzida pela Cochrane, que avaliou as diversas opções terapêuticas para indivíduos HIV-positivos com primeiro episódio de meningite criptocócica. Dentre os tratamentos avaliados, selecionou-se para este relatório os esquemas “anfotericina B em monoterapia (2 semanas), “anfotericina B e flucitosina (2 semanas)” e “anfotericina B e flucitosina (1 semana)”.

7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Foram avaliados os seguintes desfechos: mortalidade em 10 semanas e atividade fungicida inicial. A metodologia utilizada para síntese das evidências está descrita no parecer técnico-científico anexado a este relatório (Anexo 1).

7.1.1 Mortalidade em 10 semanas

Esse desfecho foi avaliado por meio de comparações diretas e indiretas, sendo esta última possibilitada pela construção de uma metanálise em rede. Assim, na comparação direta, verificou-se que quando comparado à monoterapia com anfotericina B, o esquema de anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas) apresentou uma redução de 34% no risco de morte em 10 semanas (RR 0,66; IC95% 0,46 a 0,95). Este efeito protetor se manteve quando o desfecho foi avaliado em 6 meses (RR 0,64; IC95% 0,46 a 0,88). Adicionalmente, ao comparar o esquema anfotericina B e flucitosina em ambas as durações de tratamento (1 ou 2 semanas), verificou-se que a terapia de 1 semana apresentou uma redução de 38% no risco de morte em 10 semanas (RR 0,62; IC95% 0,42 a 0,93).

Por meio da metanálise em rede de ECR construída, Tenforde e colaboradores (2018) (8) obtiveram resultados de comparações indiretas entre os esquemas terapêuticos analisados em seu estudo. Dessa forma, foi possível uma terceira comparação, na qual observou-se que a combinação de anfotericina B e flucitosina (1 semana) representou uma redução de 55% no risco de morte, quando comparada à anfotericina B em monoterapia (RR 0,45; IC95% 0,29 a 0,72). Além disso, os demais resultados das comparações indiretas corroboraram aqueles obtidos nas comparações diretas feitas

anteriormente. Por fim, a combinação anfotericina B e flucitosina (1 semana) apresentou o valor de 88% na classificação geral SUCRA (do inglês, *Surface Under the Cumulative Ranking Curve*), sendo indicado como o esquema terapêutico mais eficaz dentre as terapias avaliadas na metanálise em rede.

7.1.2 Atividade fungicida inicial

A atividade fungicida inicial (em 2 semanas) foi avaliada apenas na comparação direta entre os esquemas terapêuticos, já que não foi incluída na metanálise em rede construída. Dentre as comparações diretas observadas, foram consideradas de interesse “2 semanas de anfotericina B e flucitosina versus 2 semanas de anfotericina B” e, de maneira adicional, “1 semana de anfotericina B e flucitosina versus 2 semanas de anfotericina B e flucitosina”. Resultados da comparação “1 semana de anfotericina B e flucitosina versus 2 semanas de anfotericina B” não foram obtidos pelos autores.

A combinação de anfotericina B e flucitosina em 2 semanas, quando comparada à anfotericina em monoterapia em 2 semanas, levou a uma diferença média de $-0,15 \log_{10}$ Unidades Formadoras de Colônias/mL/dia (IC95% $-0,26$ a $-0,04$). Quando a combinação de anfotericina B e flucitosina é comparada entre si quanto à sua duração, os esquemas de 1 semana e de 2 semanas não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre si na atividade fungicida inicial.

7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

O único desfecho de segurança reportado por Tenforde e colaboradores (8) foi “eventos adversos graves”. Por isso, apenas este foi considerado na presente seção. Esta evidência foi avaliada e discutida com maiores detalhes no parecer técnico-científico citado (Anexo 1).

7.2.1 Eventos adversos graves

Em sua análise, Tenforde e colaboradores (8) limitaram as suas comparações a: anemia, neutropenia, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade (elevação da alanina aminotransferase (ALT)) e hipocalcemia. Após o esquema de anfotericina B e flucitosina (2 semanas) ter sido comparado com anfotericina B em monoterapia, verificou-se que a ocorrência de neutropenia foi mais frequente no tratamento combinado de anfotericina B e flucitosina (RR 4,46; IC95% 0,99 a 20,10). Por outro lado, não foi observada diferença estatisticamente significativa para os demais desfechos de segurança avaliados.

Em comparação com o esquema de 2 semanas de anfotericina B e flucitosina, a terapia de 1 semana de duração foi associada a um risco menor de anemia grave (RR 0,31; IC95% 0,16 a 0,60). Em relação aos demais desfechos de segurança, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os esquemas terapêuticos.

Resultados da comparação “1 semana de anfotericina B e flucitosina versus 2 semanas de anfotericina B” não foram obtidos pelos autores, já que esta não foi observada nas comparações diretas possíveis.

7.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza das evidências foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Tabela 1). A avaliação completa está disponível no Anexo 1.

Na avaliação da certeza da evidência, classificou-se os desfechos “Mortalidade em 10 semanas” e “Eventos adversos graves” como críticos por serem finalísticos, e “Atividade fungicida inicial” como importante por ser secundário. Enquanto este último apresentou certeza da evidência moderada, os demais foram avaliados como tendo uma baixa certeza da evidência, especialmente por se tratar de uma evidência indireta e por conta da imprecisão observada (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Mortalidade (10 semanas)	231 (2 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA
Atividade fungicida inicial	225 (2 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Eventos adversos graves	199 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA

7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Quando comparado diretamente à monoterapia com anfotericina B, o esquema de anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas) apresentou uma redução de 34% no risco de morte em 10 semanas. Adicionalmente, entre ambas as durações de tratamento, o esquema de 1 semana foi mais eficaz em 38%. Já na comparação indireta, a combinação de

anfotericina B e flucitosina (1 semana) representou uma redução de 55% no risco de morte, quando comparada à anfotericina B em monoterapia, sendo assim classificada na metanálise em rede como o esquema terapêutico mais eficaz dentre as terapias avaliadas.

Quanto à segurança, verificou-se que a ocorrência de neutropenia foi mais frequente no tratamento combinado de anfotericina B e flucitosina (2 semanas) do que anfotericina B em monoterapia. Por outro lado, não foi observada diferença estatisticamente significativa para os demais desfechos de segurança avaliados. Além disso, em comparação com o esquema de 2 semanas de anfotericina B e flucitosina, a terapia de 1 semana de duração foi associada a um risco menor de anemia grave. Entretanto, resultados da comparação “1 semana de anfotericina B e flucitosina versus 2 semanas de anfotericina B” não foram obtidos na metanálise em rede produzida.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação econômica

Verificou-se que tanto o esquema de 2 semanas quanto de 1 semana de anfotericina B e flucitosina tiveram eficácia superior à monoterapia com anfotericina B. Assim também, os custos de tratamento com a inclusão de flucitosina foram superiores àqueles da terapia atualmente preconizada no SUS. Entretanto, o esquema anfotericina B e flucitosina durante 1 semana foi o mais custo-efetivo no tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, apresentando a maior eficácia e custos inferiores à terapia de 2 semanas, e com uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 80.650,41/morte evitada (Tabela 2). A análise completa está disponível no Anexo 2.

Tabela 2. Análise de custo-efetividade do esquema terapêutico com anfotericina B e flucitosina (1 ou 2 semanas) em comparação à monoterapia com anfotericina B.

Intervenção	Custo	Custo incremental	Eficácia	Eficácia incremental	RCEI
AmB (2 semanas)	R\$ 21.350,70	-	0,59	-	-
AmB + 5FC (2 semanas)	R\$ 78.959,02	R\$ 57.608,32	0,73	0,14	R\$ 414.578,02
AmB + 5FC (1 semana)	R\$ 39.479,51	R\$ 18.128,81	0,82	0,22	R\$ 80.650,41

Legenda – AmB: anfotericina B; 5FC: flucitosina; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

A partir da análise de sensibilidade determinística univariada, foi obtido o diagrama de tornado para a comparação anfotericina B em monoterapia versus anfotericina B e flucitosina, em 2 semanas, e para anfotericina B em monoterapia versus anfotericina B e flucitosina, em 1 semana. Na primeira análise, o parâmetro que mais impactou os resultados da

avaliação econômica foi a probabilidade de morte com o esquema anfotericina B e flucitosina (2 semanas), seguido de seu custo. Já na segunda análise, o custo do esquema anfotericina B e flucitosina (1 semana) foi a variável que mais teve influência sobre os resultados, estimando inclusive uma economia (*cost saving*) de aproximadamente R\$ 50.000/morte evitada, em seu limite inferior. O segundo parâmetro com maior impacto nesta comparação foi a probabilidade de morte com anfotericina B e flucitosina durante 1 semana.

De acordo com a curva de aceitabilidade obtida na análise probabilística, o esquema de 1 semana com anfotericina B e flucitosina se mostrou custo-efetivo a partir de uma disponibilidade a pagar de aproximadamente R\$ 81.000,00. Além disso, esta intervenção começou a apresentar uma probabilidade de ser custo-efetiva muito próxima de 100% quando a disponibilidade a pagar foi de R\$ 140.000,00. Por outro lado, o esquema de anfotericina B e flucitosina durante 2 semanas se mostrou totalmente dominado, com 0% de probabilidade de ser custo-efetivo frente às demais alternativas terapêuticas analisadas (Figura 1).

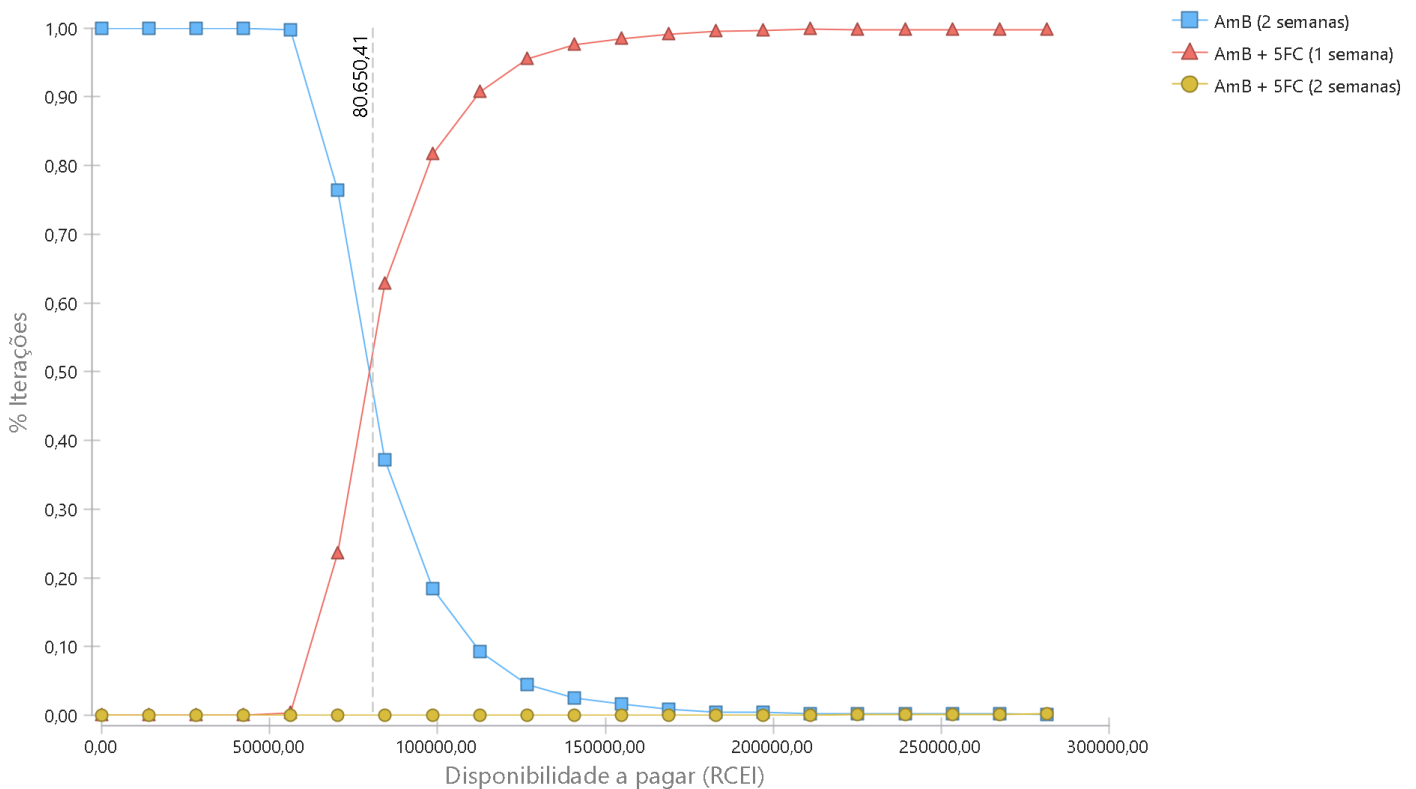


Figura 1. Curva de aceitabilidade comparando os três esquemas terapêuticos para meningite criptocócica.

8.2 Impacto orçamentário

Considerando todos os possíveis pacientes com meningite criptocócica no Brasil entre 2021 e 2025 (Anexo 3) e adotando-se uma taxa de difusão de 100% da flucitosina no SUS, após sua incorporação, verificou-se no cenário principal que o impacto orçamentário com o esquema anfotericina B e flucitosina durante 2 semanas seria de R\$ 30.474.801,28 no primeiro ano (2021), chegando a R\$ 150.876.190,08 ao final de cinco anos (2021 a 2025) (Tabela 3).

Tabela 3. Impacto orçamentário incremental de anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas), comparado à monoterapia com anfotericina B, no tratamento da meningite criptocócica no SUS.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com AmB (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para 5FC	Impacto orçamentário com AmB ¹ e 5FC ²	Impacto Orçamentário Incremental com 5FC
2021	529	R\$ 11.294.520,30	100%	R\$ 41.769.321,58	R\$ 30.474.801,28
2022	526	R\$ 11.230.468,20	100%	R\$ 41.532.444,52	R\$ 30.301.976,32
2023	524	R\$ 11.187.766,80	100%	R\$ 41.374.526,48	R\$ 30.186.759,68
2024	521	R\$ 11.123.714,70	100%	R\$ 41.137.649,42	R\$ 30.013.934,72
2025	519	R\$ 11.081.013,30	100%	R\$ 40.979.731,38	R\$ 29.898.718,08
Total em 5 anos		R\$ 55.917.483,30		R\$ 206.793.673,38	R\$ 150.876.190,08

Legenda – AmB: anfotericina B; 5FC: flucitosina.

¹ Custo de tratamento com anfotericina B em monoterapia (2 semanas) = R\$ 21.350,70;

² Custo de tratamento com anfotericina B e flucitosina (2 semanas) = R\$ 78.959,02.

Já o esquema de anfotericina B e flucitosina durante 1 semana apresentou um impacto incremental de R\$ 9.590.140,49 no primeiro ano e, ao longo de cinco anos de incorporação (2021 a 2025), de R\$ 47.479.353,39 (Tabela 4). Entretanto, ressalta-se que o cenário principal foi construído sob uma abordagem conservadora quanto aos custos de flucitosina considerados, já que possivelmente estão superestimados em virtude de sua fonte (Anexo 3).

Tabela 4. Impacto orçamentário incremental de anfotericina B e flucitosina (em 1 semana), comparado à monoterapia com anfotericina B, no tratamento da meningite criptocócica no SUS.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com AmB (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para 5FC	Impacto orçamentário com AmB ¹ e 5FC ²	Impacto Orçamentário Incremental com 5FC
2021	529	R\$ 11.294.520,30	100%	R\$ 20.884.660,79	R\$ 9.590.140,49
2022	526	R\$ 11.230.468,20	100%	R\$ 20.766.222,26	R\$ 9.535.754,06
2023	524	R\$ 11.187.766,80	100%	R\$ 20.687.263,24	R\$ 9.499.496,44
2024	521	R\$ 11.123.714,70	100%	R\$ 20.568.824,71	R\$ 9.445.110,01
2025	519	R\$ 11.081.013,30	100%	R\$ 20.489.865,69	R\$ 9.408.852,39
Total em 5 anos		R\$ 55.917.483,30		R\$ 103.396.836,69	R\$ 47.479.353,39

Legenda – AmB: anfotericina B; 5FC: flucitosina.

¹ Custo de tratamento com anfotericina B em monoterapia (2 semanas) = R\$ 21.350,70;

² Custo de tratamento com anfotericina B e flucitosina (1 semana) = R\$ 39.479,51.

Devido à possibilidade de haver superestimação nos valores de flucitosina, foram construídos cenários alternativos que demonstraram um impacto incremental acumulado nos cinco anos (2021 a 2025) com o esquema de anfotericina B e flucitosina durante 2 semanas de R\$ 205.329,60. No caso do esquema com duração de 1 semana, esse impacto incremental foi de -R\$ 26.655.998,67 ao final de cinco anos (2021 a 2025), ou seja, estimou-se que haveria uma economia de aproximadamente R\$ 26,6 milhões com anfotericina B e flucitosina durante 1 semana de utilização no SUS.

Entretanto, destaca-se que restam incertezas nesta AIO quanto ao preço de aquisição de flucitosina, já que a compra se dará de forma internacional e seu custo é diretamente relacionada ao dólar americano. Assim, os reais custos de flucitosina ao longo dos próximos cinco anos avaliados (2021 a 2025) possivelmente diferirão dos valores obtidos nesta AIO. Além disso, há a possibilidade de dificuldades com fornecedores no primeiro momento, prejudicando assim a difusão de flucitosina no SUS caso seja incorporada. Isto potencialmente reduziria o impacto orçamentário incremental estimado durante esse período inicial.

9. ACEITABILIDADE

A solicitação de avaliação da flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose foi feita pela SVS/MS, por meio da Nota Técnica Nº 11/2020-CGDR/DCCI/SVS/MS, constante no processo SEI 25000.206736/2018-58, o que demonstra interesse na disponibilização da tecnologia. A SVS pontua os seguintes possíveis benefícios gerados com a reincorporação da flucitosina:

- Redução da morbimortalidade por criptococose no Brasil, proporcionando, portanto, o aumento da expectativa de vida tanto em indivíduos hígidos quanto em pacientes imunodeprimidos;
- Redução da utilização do complexo lipídico de anfotericina B;
- Maior comodidade posológica por se tratar de apresentação oral, com possibilidade de administração em unidades ambulatoriais.

Por fim, não foi identificada nenhuma barreira quanto à aceitabilidade da intervenção em análise, no SUS, pelas partes interessadas.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que o tratamento da meningite criptocócica já é ofertado no SUS e sua conduta é definida para alcance, triagem, diagnóstico e acompanhamento de pacientes suscetíveis e em tratamento, em geral, as questões de implementação já estão consolidadas.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.

No Clinical Trials utilizaram-se os termos “*meningitis, cryptococcal*” e “*cryptococcal meningitides*”. No Cortellis™, empregou-se a seguinte estratégia de busca: *Current Development Status (Indication (Cryptococcus neoformans meningitis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

Os dados de situação regulatória foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (9–11).

Assim, não foram localizados medicamentos potenciais para as condições clínicas consideradas nessa análise.

Identificou-se o pedido de depósito de patente PI 0915284-9, de 06/09/2011, referente à “Composição farmacêutica oral, e, uso de uma composição farmacêutica”, relacionada à flucitosina. A patente foi concedida em 19/11/19 (12).

12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações de flucitosina, para o tratamento da meningite criptocócica, por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), tais como *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) e *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC). Como resultado da busca, não foram encontradas recomendações nessas agências de ATS para a pergunta de pesquisa objetivo deste relatório.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da revisão sistemática com metanálise em rede da Cochrane, verificou-se que quando comparada (direta ou indiretamente) à monoterapia com anfotericina B, a combinação de anfotericina B e flucitosina (em 1 ou 2 semanas) foi mais eficaz no desfecho primário de mortalidade em 10 semanas. Entretanto, quando esse esquema terapêutico teve duração de 1 semana, foi observada maior eficácia, levando a uma diminuição no risco de morte em 55%. Assim também, os desfechos secundários de atividade fungicida inicial e eventos adversos graves demonstraram que anfotericina B e flucitosina apresentam benefícios adicionais à monoterapia com anfotericina B. Segundo a avaliação do GRADE, os desfechos de mortalidade em 10 semanas (na comparação direta e indireta) e eventos adversos graves apresentaram baixa certeza da evidência, e atividade fungicida inicial demonstrou uma certeza moderada.

Apesar de tratar-se de uma evidência indireta, já que a evidência disponível teve como população-alvo indivíduos HIV-positivos com primeiro episódio de meningite criptocócica, enquanto que a população definida neste relatório foi a população geral com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, entende-se que os indivíduos HIV-positivos representam uma parcela muito importante da população acometida por essa condição clínica, especialmente dentre os pacientes imunocomprometidos. Assim, indica-se que a combinação de anfotericina B e flucitosina,

principalmente durante 1 semana, é mais eficaz e tão segura quanto a monoterapia com anfotericina B na fase de indução do tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.

Por meio da avaliação econômica conduzida, foi demonstrado que o esquema terapêutico de anfotericina B e flucitosina durante 1 semana de utilização é custo-efetivo quando comparado à monoterapia com anfotericina B. Além disso, este esquema apresentou uma RCEI mais favorável do que àquela obtida com anfotericina B e flucitosina durante 2 semanas (R\$ 80.650,41/morte evitada versus R\$ 414.578,02/morte evitada, respectivamente). Assim também, por meio das análises de sensibilidade foi possível concluir que o esquema com a inclusão de flucitosina durante 1 semana apresentou menos incertezas que o esquema de 2 semanas, e inclusive indicou economia (*cost saving*) para o SUS, caso o menor preço estimado para flucitosina seja praticado. Dessa forma, sugere-se que os benefícios clínicos proporcionados pelo esquema de anfotericina B e flucitosina durante 1 semana justificam seu custo superior àquele da monoterapia com anfotericina B, no tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS.

Já na análise de impacto orçamentário, estimou-se que o esquema de anfotericina e flucitosina durante 1 semana apresentará um impacto incremental de R\$ 47.479.353,39 ao final de cinco anos (2021 a 2025). Este valor se mostrou significativamente inferior ao impacto acumulado estimado com o tratamento de 2 semanas (R\$ 150.876.190,08). Entretanto, ressalta-se que nesse cenário foi utilizada uma abordagem conservadora ao considerar o preço médio de flucitosina no mercado americano. Assim, nos cenários alternativos, em que se considerou os limites inferiores dos preços de anfotericina B e flucitosina e a restrição da população para vivendo com HIV, foram observados impactos orçamentários incrementais menores do que no cenário principal, sendo de -R\$ 26.655.998,67 e R\$ 30.093.824,60, respectivamente, com o esquema de 1 semana. Dessa forma, verificou-se que a depender do preço praticado nas compras de flucitosina, sua incorporação para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS pode gerar uma economia de aproximadamente R\$ 26,6 milhões ao longo de cinco anos (2021 a 2025).

Por fim, considera-se como possíveis benefícios gerados com a reincorporação da flucitosina o aumento da expectativa de vida tanto em indivíduos hígidos quanto em pacientes imunodeprimidos, redução da utilização do complexo lipídico de anfotericina B e maior comodidade posológica por se tratar de apresentação oral, com possibilidade de administração em unidades ambulatoriais. Isto indica que poderá haver boa aceitabilidade da tecnologia pelas partes interessadas. Assim também, não foram identificadas importantes barreiras na implementação da flucitosina, tendo em vista que o tratamento de meningite criptocócica já é bem consolidado no Brasil.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 95ª Reunião Ordinária, no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS. Os membros da Conitec consideraram que a flucitosina, associada à anfotericina B, possui eficácia superior e segurança semelhante à monoterapia com anfotericina B.

15. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Guidelines on the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva; 2018. 1–64 p.
2. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2017;13:13–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.167>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [Internet]. Brasília; 2019. 1–725 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_4ed.pdf
4. Valeant Pharmaceuticals North America LLC. Ancobon® (flucytosine) [Internet]. 2020. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/017001s033lbl.pdf
5. World Health Organization. Application for WHO Model List of Essential Medicines: Flucytosine (5FC) [Internet]. Geneva; 2013. Available from: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/Flucytosine_63_CORE_AC.pdf?ua=1
6. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019 [Internet]. Geneva; 2019. 1–65 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais [Internet]. 2020. 1–217 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf
8. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, Jarvis JN, Li T, Eshun-Wilson I, et al. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(7):CD005647.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Página Inicial da Anvisa [Internet]. [cited 2021 Feb 15]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>
10. European Medicines Agency. Página Inicial da EMA [Internet]. [cited 2021 Feb 15]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
11. Food & Drug Administration. Página Inicial do FDA [Internet]. [cited 2021 Feb 15]. Available from: www.fda.gov

12. Instituto Nacional da Propriedade Intelectual. Página Inicial do INPI [Internet]. [cited 2021 Feb 15]. Available from: <https://www.gov.br/inpi/pt-br>

ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

Flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose

Brasília – DF

2021

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Para a realização dessa análise foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa (PICO):

Título/pergunta: O tratamento de indução com flucitosina, associada à anfotericina B, é eficaz e seguro em pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, quando comparado à monoterapia com anfotericina B?

População-alvo: Pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.

Tecnologia: Flucitosina, associada à anfotericina B.

Comparador: Anfotericina B em monoterapia.

Processo de busca e análise de evidências clínicas: Por meio da pergunta PICO, foram realizadas buscas nas plataformas MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS. Foram encontradas 1.881 publicações e, ao final, foi incluída apenas uma revisão sistemática com metanálise em rede.

Síntese das evidências clínicas: O estudo de Tenforde e colaboradores (2018), que avaliou indivíduos HIV-positivos com primeiro episódio de meningite criptocócica, apresentou três comparações de esquemas terapêuticos de interesse neste PTC. Na comparação direta de “anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas) vs anfotericina B em monoterapia”, verificou-se benefícios adicionais nos desfechos de mortalidade em 10 semanas (RR 0,66; IC95% 0,46 a 0,95) e atividade fungicida inicial (DM -0,15 \log_{10} UFC/mL/dia; IC95% -0,26 a -0,04). Já na comparação direta de “anfotericina B e flucitosina (em 1 semana) vs anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas)”, os benefícios adicionais foram observados apenas em “mortalidade em 10 semanas” (RR 0,62 (IC95% 0,42 a 0,93). Já na comparação indireta “anfotericina B e flucitosina (em 1 semana) vs anfotericina B em monoterapia”, obteve-se o resultado de RR 0,45 (IC95% 0,29 a 0,72) no desfecho de mortalidade em 10 semanas. A revisão sistemática de Tenforde e colaboradores (2018) foi avaliada como de alta qualidade, segundo a ferramenta AMSTAR 2. Por meio da ferramenta GRADE, os desfechos das comparações diretas “mortalidade em 10 semanas” e “eventos adversos graves” foram avaliados como tendo a certeza da evidência baixa, e “atividade fungicida inicial” sendo moderada. No caso das comparações indiretas, em que se avaliou apenas “mortalidade em 10 semanas”, verificou-se certeza da evidência considerada baixa. Por fim, indica-se que a combinação “anfotericina B e flucitosina (em 1 semana)” é o esquema terapêutico mais eficaz e seguro, seguido do mesmo esquema com 2 semanas de duração. Desse modo, conclui-se que a adição de flucitosina (em 1 ou 2 semanas) ao tratamento com anfotericina B para meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose é mais eficaz que a monoterapia com anfotericina B.

Certeza da evidência (GRADE):

Mortalidade em 10 semanas

() Alta () Moderada (**X**) **Baixa** () Muito baixa

Atividade fungicida inicial

() Alta (**X**) **Moderada** () Baixa () Muito baixa

Eventos adversos graves

() Alta () Moderada (**X**) **Baixa** () Muito baixa

4. CONTEXTO

4.1. Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre eficácia e segurança do tratamento de indução com flucitosina, associada à anfotericina B, em pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, quando comparado à monoterapia com anfotericina B, visando avaliar sua reincorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de incorporação, ampliação de uso ou exclusão de tecnologias em saúde, por meio da Nota Técnica Nº 11/2020-CGDR/DCCI/SVS/MS, constante no processo 25000.206736/2018-58.

5. PERGUNTA DE PESQUISA

Pergunta: O tratamento de indução com flucitosina, associada à anfotericina B, é eficaz e seguro em pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, quando comparado à monoterapia com anfotericina B?

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfechos]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.

População	Pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose
Intervenção (tecnologia)	Flucitosina, associada à anfotericina B
Comparação	Anfotericina B em monoterapia
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, efetividade e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos)

5.1. População

A meningite criptocócica é uma das infecções oportunistas mais importantes e a causa mais comum de meningite em entre as pessoas que vivem com HIV, contribuindo de maneira importante para a mortalidade desses indivíduos. Sua

ocorrência nos demais tipos de pacientes imunocomprometidos também tem gerado uma preocupação mundial. Além disso, a criptococose tem sido relatada em indivíduos aparentemente imunocompetentes (1,2).

Esta doença é uma meningite ou meningoencefalite aguda ou subaguda causada pelo *Cryptococcus*, que é encontrado no meio ambiente em todo o mundo (1). A transmissão geralmente ocorre por meio da inalação das formas infectantes (conídios) do ambiente, podendo inclusive se manter latentes nos linfonodos pulmonares, até que a doença se desenvolva no indivíduo (2).

Pode se apresentar como criptococose oportunista, sendo cosmopolita e associada a condições de imunodepressão celular, causada predominantemente por *Cryptococcus neoformans* variedade *neoformans*; ou como criptococose primária de hospedeiro aparentemente imunocompetente (prioritariamente crianças e jovens hígidos), a qual costuma ser endêmica em áreas tropicais e subtropicais, causada predominantemente por *Cryptococcus neoformans* variedade *gattii* (3).

As manifestações variam de acordo com o estado imunológico do paciente. No indivíduo com comprometimento imunológico (Aids ou outras condições de imunossupressão), a meningoencefalite é aguda, com ampla variedade de sinais, como cefaleia, febre, demência progressiva e confusão mental. No indivíduo imunocompetente, o quadro é exuberante, e os sintomas comumente descritos são: cefaleia, febre, vômitos, alterações visuais, rigidez de nuca. Outros sinais neurológicos, como ataxia, alteração do sensório e afasia, são comuns. Além disso, pode ocorrer evolução para torpor ou coma e significativo número de sequelas; sendo mais frequentes a diminuição da capacidade mental (30%), redução da acuidade visual (8%), paralisia permanente de nervos cranianos (5%) e hidrocefalia (3).

No Brasil, estima-se que a meningite criptocócica ocorra como primeira manifestação oportunista em cerca de 4,4% dos casos de Aids e que a prevalência da criptococose associada a Aids esteja entre 8% e 12% na região Sudeste. Entretanto, nas regiões Norte e Nordeste do Brasil predominam casos de criptococose em indivíduos sem evidência de imunossupressão, causados pela variedade *gattii*, comportando-se como endemia regional. Ademais, estima-se que a mortalidade por criptococose seja 10% nos países desenvolvidos, chegando a 43% nos países em desenvolvimento (3).

5.2. Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é a flucitosina, associada à anfotericina B. Na 19ª Reunião do Comitê de Especialistas sobre a Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais, da Organização Mundial de Saúde (OMS), o uso de flucitosina no tratamento da meningite criptocócica foi recomendado (4). Assim, o fármaco passou a fazer parte da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, na apresentação farmacêutica de cápsula de 250 mg (5). Sua ficha técnica pode ser verificada no Quadro 2.

Quadro 2 - Ficha técnica da flucitosina.

Indicações aprovadas (FDA-EUA)	Tratamento de infecções graves causadas por cepas de <i>Candida</i> e/ou <i>Cryptococcus</i> suscetíveis à flucitosina. <i>Candida</i> : Septicemia, endocardite e infecções do aparelho urinário e pulmonares. <i>Cryptococcus</i> : Meningite, infecções pulmonares, septicemias e infecções do trato urinário.
Posologia	A dosagem usual de flucitosina é de 50 a 150 mg/kg/dia administrada em doses divididas em intervalos de 6 horas. A flucitosina deve ser usada em combinação com a anfotericina B para o tratamento de candidíase sistêmica e criptococose devido ao surgimento de resistência à flucitosina.
Precauções	Antes da terapia com flucitosina ser instituída, os eletrólitos (devido à hipocalcemia) e o estado hematológico e renal do paciente devem ser determinados. O monitoramento cuidadoso do paciente durante a terapia é essencial. As concentrações sanguíneas do medicamento, a função renal, o estado hematológico (contagem de leucócitos e trombócitos) e a função hepática (fosfatase alcalina, transaminase glutâmica oxaloacética sérica e transaminase glutâmica pirúvica sérica) devem ser monitorados constantemente durante o tratamento. Foi relatado que a citosina arabinosídeo, um agente citostático, inativa a atividade antifúngica da flucitosina por inibição competitiva. Os medicamentos que prejudicam a filtração glomerular podem prolongar a meia-vida biológica da flucitosina. Como flucitosina demonstrou ter efeitos teratogênicos, só deve ser usada durante a gravidez se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.
Principais eventos adversos	Cardiovascular: parada cardíaca, toxicidade miocárdica, disfunção ventricular; Respiratório: parada respiratória, dor no peito, dispneia; Dermatológicas: <i>rash</i> , prurido, urticária, fotossensibilidade; Gastrointestinal: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, anorexia, boca seca, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal, lesão hepática aguda incluindo necrose hepática com possível desfecho fatal em pacientes debilitados, disfunção hepática, icterícia, colite ulcerativa, enterocolite, elevação da bilirrubina, aumento de enzimas hepáticas; Geniturinário: Azotemia, elevação da creatinina e ureia, cristalúria, insuficiência renal; Hematológicas: anemia, agranulocitose, anemia aplásica, eosinofilia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia e casos fatais de aplasia da medula óssea; Neurológicos: ataxia, perda auditiva, cefaleia, parestesia, parkinsonismo, neuropatia periférica, piroxia, vertigem, sedação, convulsões; Psiquiátrico: confusão, alucinações, psicose; Diversos: fadiga, hipoglicemia, hipocalcemia, fraqueza, reações alérgicas, síndrome de Lyell.

Fonte: Bula do medicamento Ancobon® (flucitosina), registrada na *Food and Drug Administration* (FDA) (6).

5.3. Comparador

O comparador avaliado neste PTC é a anfotericina B em monoterapia. O Guia de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, orienta a utilização de flucitosina, associada à anfotericina B, na fase de indução do tratamento da meningite criptocócica, durante ao menos 14 dias. Posteriormente, fluconazol por ser utilizado na fase de consolidação (3). Entretanto, atualmente flucitosina não se encontra incorporada no SUS, conforme a versão de 2020 da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) (7). Por isso, apenas a anfotericina B está disponível no SUS para a fase de indução do tratamento da meningite criptocócica, tornando-se assim o comparador selecionado neste PTC.

5.4. Desfechos

Desfechos favoráveis: redução de mortalidade e atividade fungicida;

Desfechos desfavoráveis: eventos adversos graves.

5.5. Tipos de estudo

Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos).

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1. Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em novembro de 2020. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). As estratégias de busca adotadas em cada uma das plataformas, assim como os resultados obtidos, são apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3 - Estratégias de busca nas plataformas consultadas.

Base de dados	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed) – 18/11/2020	(Cryptococcosis [Mesh] OR (cryptococcosis OR Cryptococcoses OR Cryptococcus neoformans Infection OR Cryptococcus neoformans Infections OR Infection, Cryptococcus neoformans OR Torulosis OR Toruloses) OR Meningitis, Cryptococcal [Mesh] OR (Meningitis, Cryptococcal OR Cryptococcal Meningitides OR Meningitides, Cryptococcal OR Cryptococcal Meningitis OR Granulomous Cerebral Cryptococcosis OR Cerebral Cryptococcoses, Granulomous OR Cerebral Cryptococcosis, Granulomous OR Cryptococcoses, Granulomous Cerebral OR Cryptococcosis, Granulomous Cerebral OR Granulomous Cerebral Cryptococcoses OR Toruloma OR Torulomas OR Cerebral Cryptococcosis OR Cerebral Cryptococcoses OR Cryptococcoses, Cerebral OR Cryptococcosis, Cerebral)) AND (Flucytosine [Mesh] OR (Flucytosine OR 5-Fluorocytosine OR Ancobon OR Ancotil OR Alcobon))	992
EMBASE – 18/11/2020	#1 'cryptococcosis'/exp OR 'cryptococcus infection' OR 'cryptococcus neoformans infection' OR 'cryptococcosis' OR 'torulosis' OR 'cryptococcal meningitis'/exp OR 'cryptococcus meningitis' OR 'cryptococcal meningitis' OR 'meningitis, cryptococcal' #2 'flucytosine'/exp OR '5 flucytosine' OR '5 fluorocystosine' OR '5 fluorocytosine' OR 'alcobon' OR 'ancobon' OR 'ancotil' OR 'ancotyl' OR 'flucytosine' OR 'fluorocytosine' OR 'ro 2 9915' OR 'ro 2 oo15' OR 'ro 2-9915' OR 'ro2 9915' OR 'ro2-9915' #3 #1 AND #2 #4 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #5 #3 AND #4	785

The Cochrane Library – 18/11/2020	#1 MeSH descriptor: [Cryptococcosis] explode all trees #2 (Cryptococcosis OR Torulosis OR Cryptococcus neoformans Infection OR Toruloses OR Cryptococcus neoformans Infections OR Cryptococcoses OR Infection, Cryptococcus neoformans) (Word variations have been searched) #3 MeSH descriptor: [Meningitis, Cryptococcal] explode all trees #4 (Meningitis, Cryptococcal OR Torulomas OR Cryptococcosis, Granulomous Cerebral OR Cryptococcoses, Granulomous Cerebral OR Toruloma OR Granulomous Cerebral Cryptococcoses OR Granulomous Cerebral Cryptococcosis OR Cerebral Cryptococcoses, Granulomous OR Cerebral Cryptococcosis, Granulomous OR Cryptococcal Meningitides OR Meningitides, Cryptococcal OR Cryptococcal Meningitis OR Cerebral Cryptococcoses OR Cerebral Cryptococcosis OR Cryptococcosis, Cerebral OR Cryptococcoses, Cerebral) (Word variations have been searched) #5 MeSH descriptor: [Flucytosine] explode all trees #6 (Flucytosine OR Fluorocytosine OR Ancobon OR Alcobon OR Ancotil) (Word variations have been searched) #7 {OR #1-#4} #8 #5 OR #6 #9 #7 AND #8	67
LILACS – 18/11/2020	Criptococose OR Cryptococcosis OR Criptococosis OR Infección por Cryptococcus neoformans OR Torulose OR Meningite Criptocócica OR Meningitis, Cryptococcal OR Meningitis Criptocócica OR Criptococose Cerebral Granulomatosa OR Toruloma [Palavras] AND Flucitosina OR Flucytosine OR Flucitosina OR 5-Fluorcitosina OR 5-Fluorcitosina [Palavras]	37
Total		1.881

6.2. Seleção de estudos

CrITÉRIOS de inclusão: foram consideradas elegíveis publicações dos tipos revisão sistemática, ensaio clínico randomizado ou estudo observacional (prospectivo ou retrospectivo), sem restrição de data de publicação e linguagem, que avaliaram a utilização de flucitosina no tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.

CrITÉRIOS de exclusão: não foram considerados na seleção estudos pré-clínicos, revisões narrativas, estudos transversais, análises exploratórias, estudos de caso, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), cartas ao editor, teses e dissertações. Assim também, foram excluídas publicações que avaliaram outras tecnologias que não aquelas de interesse da pergunta de pesquisa deste PTC.

Foram recuperadas 1.881 publicações nas plataformas de busca consultadas. Após a exclusão de 86 duplicatas, permaneceram 1.795 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Em seguida, considerando os critérios de elegibilidade descritos anteriormente, permaneceram 35 publicações para leitura completa (fase 3). Ao final, foi incluída apenas uma revisão sistemática com metanálise em rede. Este processo foi realizado por meio do *Rayyan*, um aplicativo da *Web* desenvolvido para estas etapas da revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão). Na figura 1 pode-se observar o fluxograma da seleção dos estudos e suas etapas.

Na triagem das publicações, também foi identificado o estudo de Li e colaboradores (2020) (8), uma revisão sistemática com metanálise em rede recente que avaliou os tratamentos para meningite criptocócica associada ao HIV.

Entretanto, quando comparada à revisão sistemática selecionada neste PTC, a publicação de Li e colaboradores (2020) (8) não identificou e incluiu novos estudos sobre o tema. Dessa forma, as conclusões dos autores convergiram com aquelas apresentadas na revisão sistemática anteriormente publicada. Por não demonstrar novos achados e apresentar menor rigor metodológico, optou-se por não incluir o estudo de Li e colaboradores (2020) (8) neste PTC.

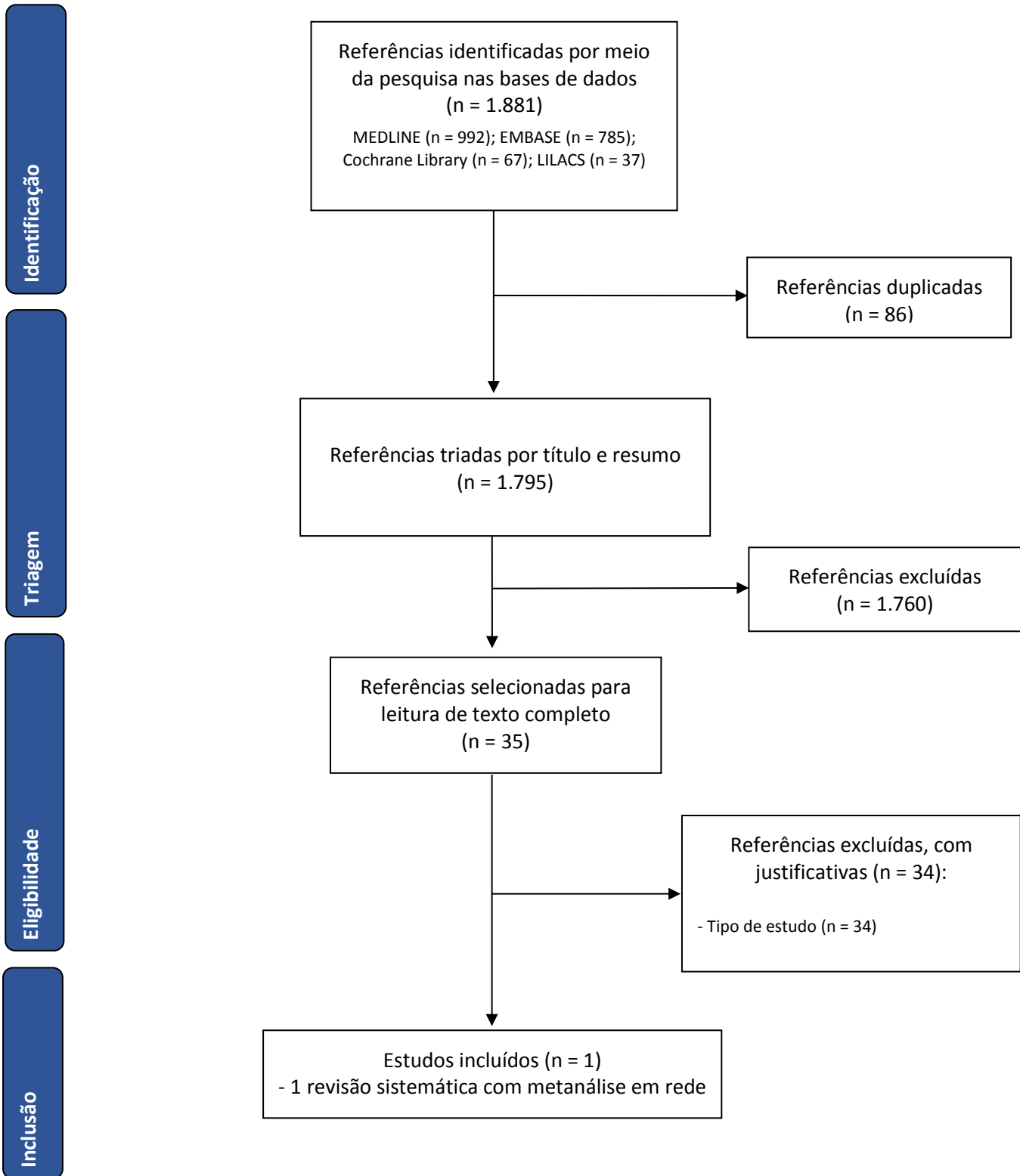


Figura 2 - Fluxograma da seleção dos estudos.

6.3. Caracterização dos estudos selecionados

Abaixo, no Quadro 4, é apresentado o estudo selecionado, assim como suas principais características e resultados, os quais foram analisados criticamente neste PTC.

Quadro 4 - Caracterização do estudo selecionado após a busca estruturada.

ESTUDO	POPULAÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS
<p>Tenforde et al, 2018 (9) – Revisão Sistemática com Metanálise em Rede</p>	<p>Indivíduos HIV-positivos com primeiro episódio de meningite criptocócica</p>	<p>Anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas) vs anfotericina B em monoterapia – Comparação direta <u>Mortalidade em 10 semanas:</u> RR 0,66 (IC95% 0,46 a 0,95); <u>Atividade fungicida inicial:</u> DM -0,15 log₁₀ UFC/mL/dia (IC95% -0,26 a -0,04); <u>Eventos adversos graves:</u> neutropenia (RR 4,46; IC95% 0,99 a 20,10). Sem diferença estatisticamente significativa para anemia, disfunção renal e hipocalemia.</p> <p>Anfotericina B e flucitosina (em 1 semana) vs anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas) – Comparação direta <u>Mortalidade em 10 semanas:</u> RR 0,62 (IC95% 0,42 a 0,93); <u>Atividade fungicida inicial:</u> sem diferença estatisticamente significativa; <u>Eventos adversos graves:</u> anemia grave (RR 0,31; IC95% 0,16 a 0,60). Sem diferença estatisticamente significativa para disfunção renal, neutropenia, hipocalemia e alterações na alanina aminotransferase (ALT).</p> <p>Anfotericina B e flucitosina (em 1 semana) vs anfotericina B em monoterapia – Comparação indireta <u>Mortalidade em 10 semanas:</u> RR 0,45 (IC95% 0,29 a 0,72).</p>

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de uma revisão sistemática, foi utilizada a ferramenta AMSTAR (acrônimo para *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*), em sua segunda versão (10), para avaliação da qualidade metodológica do estudo de Tenforde e colaboradores (9). Apesar de não ter sido construída especificamente para avaliação de revisões sistemáticas com metanálise em rede, considerou-se que a ferramenta é útil na identificação de problemas metodológicos graves ocasionados durante a condução desse tipo de estudo. Por meio desta, verificou-se que o estudo de Tenforde e colaboradores (9), uma revisão da Cochrane, apresentou uma alta qualidade, já que não foram identificadas fraquezas metodológicas. Dessa forma, pode-se dizer que esta revisão sistemática fornece uma síntese precisa e abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse.

Por meio da ferramenta *Risk of Bias*, da Cochrane, os autores avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos, que pode ser verificado na Figura 2. O risco de viés próprio das comparações de interesse será discutido no tópico “Avaliação da certeza da evidência” deste PTC.

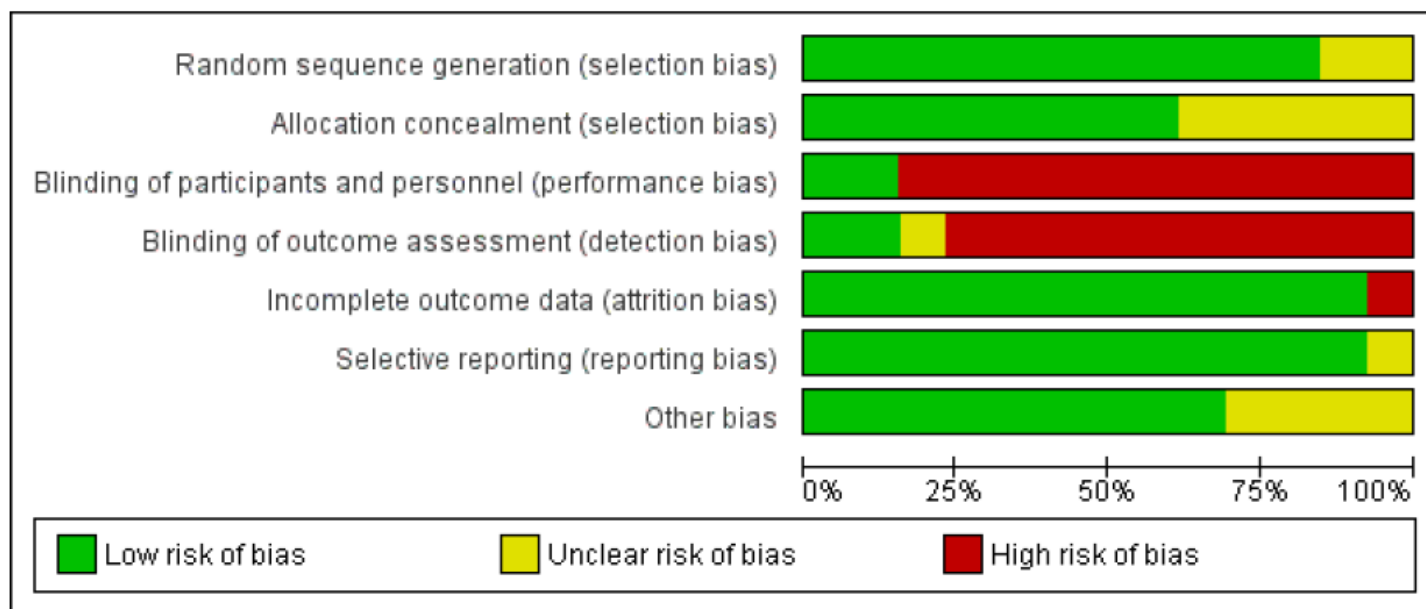


Figura 3 - Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos na revisão sistemática, por meio da ferramenta RoB, da Cochrane. Fonte: Tenforde e colaboradores (2018) (9).

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os resultados a seguir são apresentados por desfecho, considerando as evidências disponíveis na literatura. Assim, foram abordados nesta seção: mortalidade em 10 semanas; atividade fungicida inicial; e eventos adversos graves. Os resultados referentes a estes desfechos são provenientes do estudo de Tenforde e colaboradores (2018) (9), que sintetizou de maneira precisa e abrangente as evidências sobre o tema, conforme citado anteriormente neste PTC. Entretanto, ressalta-se que a população abordada pelos autores se restringiu a indivíduos HIV-positivos com primeiro episódio de meningite criptocócica.

8.1. Mortalidade em 10 semanas

Tenforde e colaboradores (2018) (9) avaliaram e reportaram esse desfecho por meio de comparações diretas e indiretas, sendo esta última possibilitada pela construção de uma metanálise em rede. Assim, os resultados abaixo foram separados pelo tipo de comparação feita.

8.1.1. Comparações diretas

Quando comparado à monoterapia com anfotericina B, o esquema de anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas) apresentou uma redução de 34% no risco de morte em 10 semanas (RR 0,66; IC95% 0,46 a 0,95). Este efeito protetor se manteve quando o desfecho foi avaliado em 6 meses (RR 0,64; IC95% 0,46 a 0,88), como pode ser observado na Figura 3.

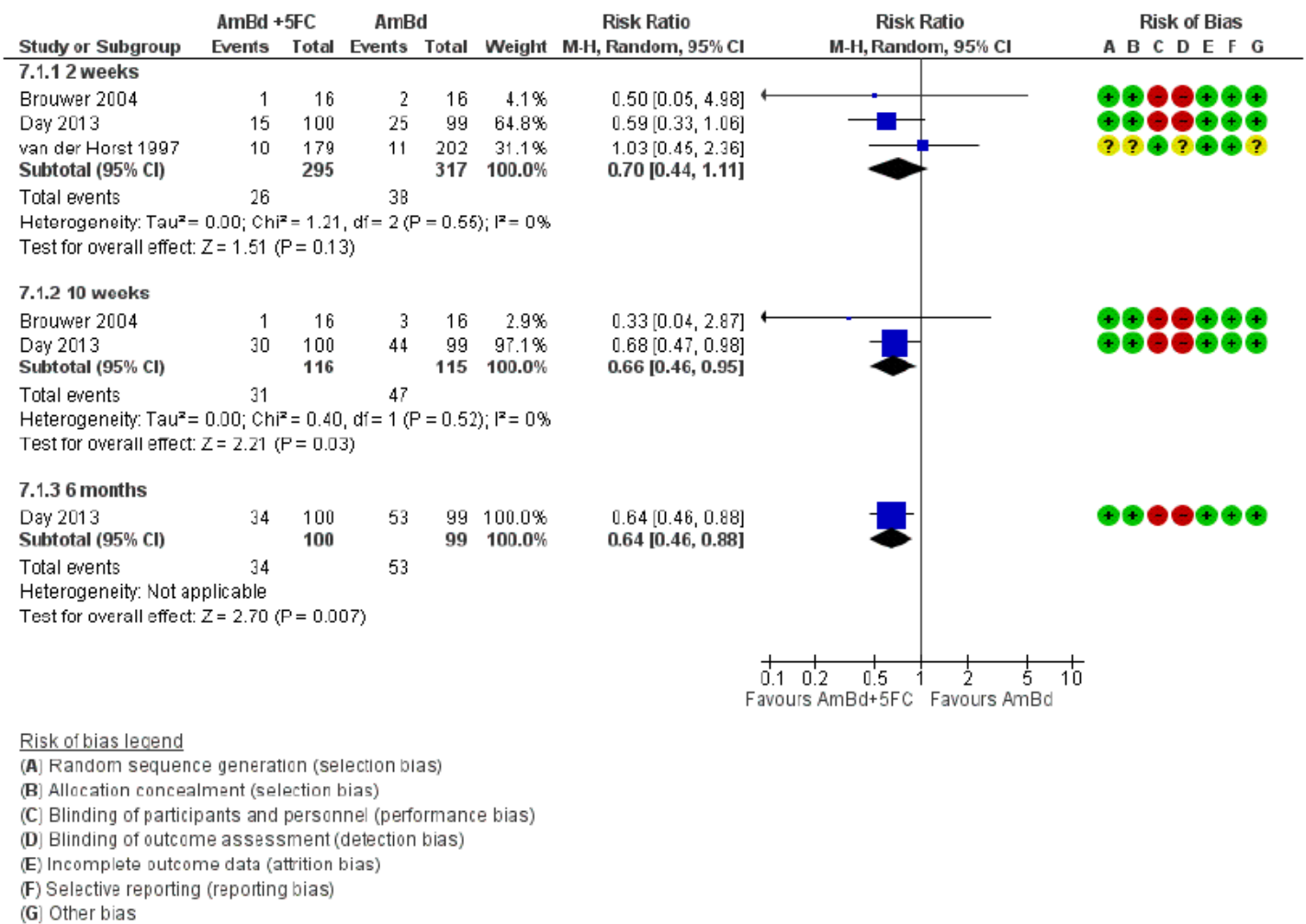


Figura 3 - Forest plot da comparação entre anfotericina B e flucitosina (2 semanas) versus anfotericina B no desfecho de mortalidade. Legenda: anfotericina B (AmBd), flucitosina (5FC). Fonte: Tenforde e colaboradores (2018) (9).

Adicionalmente, ao comparar o esquema anfotericina B e flucitosina em ambas as durações de tratamento (1 ou 2 semanas), verificou-se que a terapia de 1 semana apresentou uma redução de 38% no risco de morte em 10 semanas (RR 0,62; IC95% 0,42 a 0,93) (Figura 4).

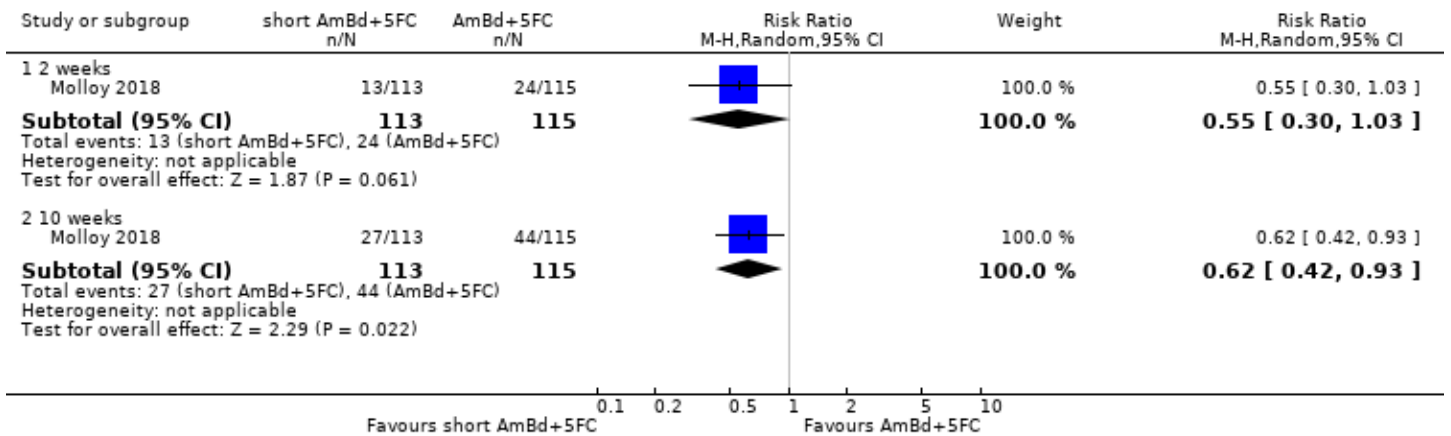


Figura 4 - *Forest plot* da comparação entre anfotericina B e flucitosina (1 semana) versus anfotericina B e flucitosina (2 semanas) no desfecho de mortalidade. Legenda: anfotericina B (AmBd), flucitosina (5FC). Fonte: Tenforde e colaboradores (2018) (9).

8.1.2. Comparações indiretas

Por meio de uma metanálise em rede incluindo os ECR identificados, Tenforde e colaboradores (2018) (9) obtiveram resultados de comparações indiretas entre os esquemas terapêuticos analisados em seu estudo. Dessa forma, foi possível uma terceira comparação, na qual observou-se que a combinação de anfotericina B e flucitosina (1 semana) representou uma redução de 55% no risco de morte, quando comparada à anfotericina B em monoterapia (RR 0,45; IC95% 0,29 a 0,72) (Quadro 5).

Os novos resultados das comparações entre as diferentes durações do esquema anfotericina B e flucitosina (1 ou 2 semanas) e de anfotericina B e flucitosina (2 semanas) versus anfotericina B em monoterapia corroboraram aqueles obtidos nas comparações diretas feitas anteriormente (Quadro 5).

Por fim, a combinação anfotericina B e flucitosina (1 semana) apresentou o valor de 88% na classificação geral SUCRA (do inglês, *Surface Under the Cumulative Ranking Curve*), sendo indicado como o esquema terapêutico mais eficaz dentre as terapias avaliadas na metanálise em rede.

Quadro 5 – Resultados das comparações diretas e indiretas entre os esquemas terapêuticos de interesse.

Comparações diretas	
Anfotericina B + Flucitosina	

(1 semana)	0,625 (0,42 a 0,93)	-
0,63 (0,43 a 0,93)	Anfotericina B + Flucitosina (2 semanas)	0,66 (0,46 a 0,95)
0,45 (0,29 a 0,72)	0,72 (0,53 a 0,98)	Anfotericina B (2 semanas)
Comparações indiretas		

Nota: na leitura dos resultados, deve-se considerar “linha” versus “coluna” para as comparações diretas, e “coluna” versus “linha” para as comparações indiretas. Fonte: adaptado de Tenforde e colaboradores (2018) (9).

8.2. Atividade fungicida inicial

A atividade fungicida inicial (em 2 semanas) foi avaliada por Tenforde e colaboradores (2018) (9) apenas na comparação direta entre os esquemas terapêuticos, ou seja, este desfecho não foi incluído na metanálise em rede construída. Dentre as comparações diretas observadas, foram consideradas de interesse “2 semanas de anfotericina B e flucitosina versus 2 semanas de anfotericina B” e, de maneira adicional, “1 semana de anfotericina B e flucitosina versus 2 semanas de anfotericina B e flucitosina”. Resultados da comparação “1 semana de anfotericina B e flucitosina versus 2 semanas de anfotericina B” não foram obtidos pelos autores.

A combinação de anfotericina B e flucitosina em 2 semanas, quando comparada à anfotericina em monoterapia em 2 semanas, levou a uma diferença média de $-0,15 \log_{10}$ Unidades Formadoras de Colônias/mL/dia (IC95% $-0,26$ a $-0,04$), conforme verificado abaixo na Figura 5.

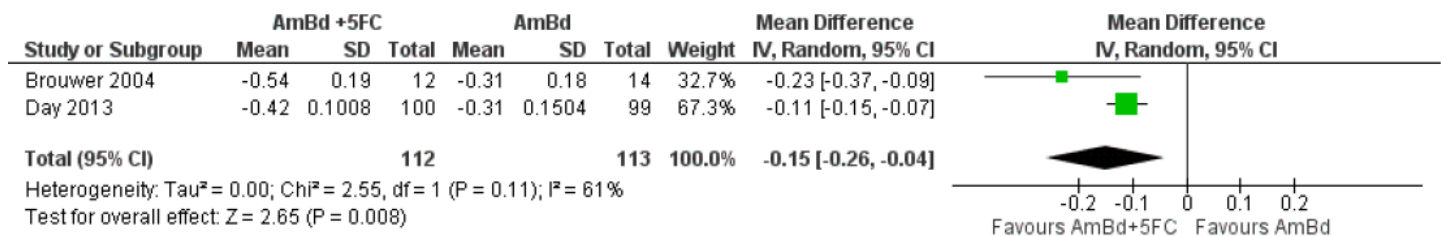


Figura 5 – *Forest plot* da comparação entre anfotericina B e flucitosina (2 semanas) versus anfotericina B no desfecho atividade fungicida inicial. Legenda: anfotericina B (AmBd), flucitosina (5FC). Fonte: Tenforde e colaboradores (2018) (9).

Quando a combinação de anfotericina B e flucitosina é comparada entre si quanto à sua duração, os esquemas de 1 semana e de 2 semanas não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre si na atividade fungicida inicial (Figura 6).

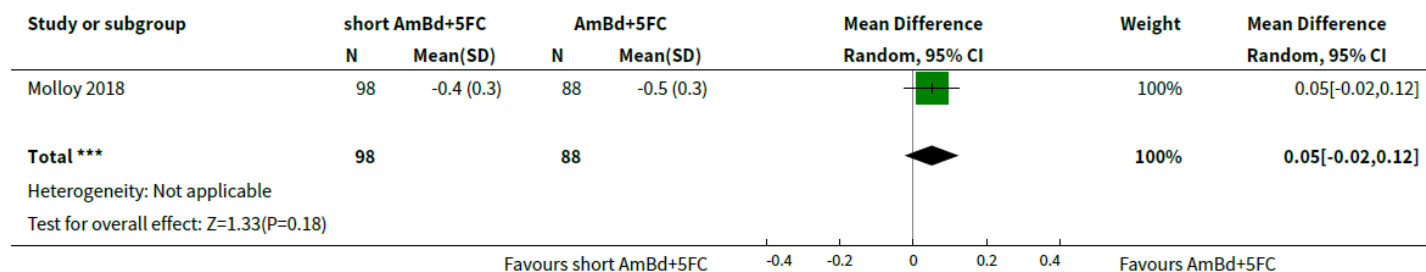


Figura 6 – *Forest plot* da comparação entre anfotericina B e flucitosina (1 semana) versus anfotericina B e flucitosina (2 semanas) no desfecho atividade fungicida inicial. Legenda: anfotericina B (AmBd), flucitosina (5FC). Fonte: Tenforde e colaboradores (2018) (9).

8.3. Eventos adversos graves

Tenforde e colaboradores (9) abordaram os eventos laboratoriais de grau três (grave) e grau quatro (potencialmente fatal) de acordo com as definições da Divisão de AIDS (DAIDS) dos Estados Unidos da América para as principais anormalidades laboratoriais associadas a medicamentos antifúngicos (11). Estes foram considerados “eventos adversos graves” na revisão sistemática em questão. Além disso, os autores limitaram as comparações a: anemia, neutropenia, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade (elevação da alanina aminotransferase (ALT)) e hipocalcemia.

Após o esquema de anfotericina B e flucitosina (2 semanas) ter sido comparado com anfotericina B em monoterapia, verificou-se que a ocorrência de neutropenia foi mais frequente no tratamento combinado de anfotericina B e flucitosina (RR 4,46; IC95% 0,99 a 20,10). Por outro lado, não foi observada diferença estatisticamente significativa para os demais desfechos de segurança avaliados (Figura 7).

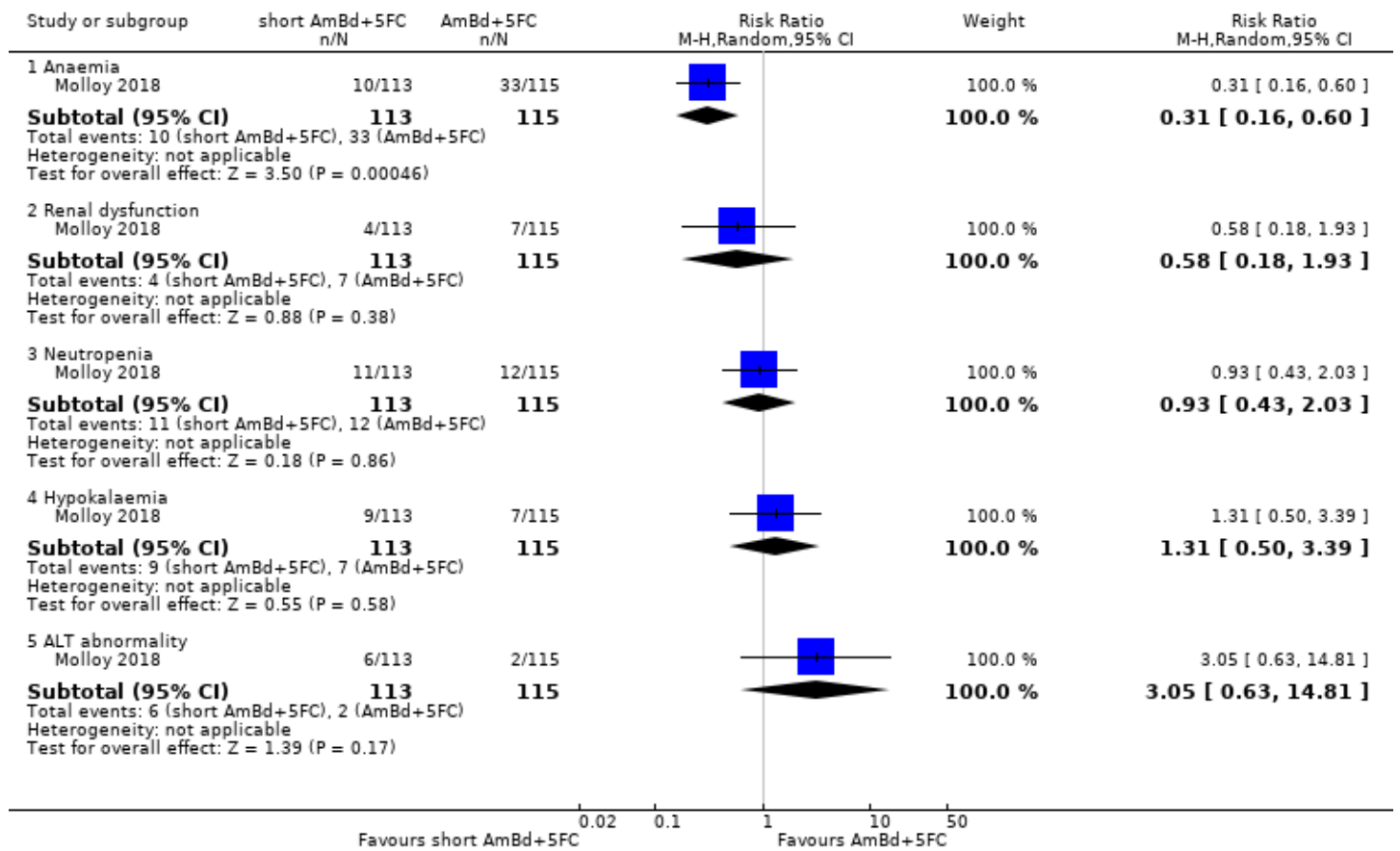


Figura 8 – *Forest plot* da comparação entre anfotericina B e flucitosina (1 semana) versus anfotericina B e flucitosina (2 semanas) no desfecho eventos adversos graves. Legenda: anfotericina B (AmBd), flucitosina (5FC). Fonte: Tenforde e colaboradores (2018) (9).

Resultados da comparação “1 semana de anfotericina B e flucitosina versus 2 semanas de anfotericina B” não foram obtidos pelos autores, já que esta não foi observada nas comparações diretas possíveis.

8.4. Limitações gerais das evidências

Dentre as principais limitações observadas nas evidências disponíveis sobre o tema, cabe dar especial destaque à população-alvo avaliada. Neste PTC, objetivou-se avaliar pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose. Entretanto, a melhor evidência identificada, a revisão sistemática de Tenforde e colaboradores (2018) (9), se restringiu a indivíduos HIV-positivos com primeiro episódio de meningite criptocócica. Além disso, os próprios autores elencaram como uma das limitações do estudo o fato de não terem encontrado ECR algum sobre o tratamento de meningite criptocócica associada ao HIV em crianças. Portanto, trata-se de uma evidência indireta, ao considerar evidências de populações distintas.

Além disso, mesmo sendo identificada uma quantidade suficiente de publicações para a condução de uma metanálise em rede, ainda assim existem poucos estudos sobre o tema, o que pode gerar incertezas sobre os reais benefícios e riscos dos tratamentos para a meningite criptocócica. Quanto ao risco de viés avaliado por Tenforde e colaboradores (2018) (9), apesar de ter se verificado alto risco de viés de performance e detecção, entende-se que a ausência de cegamento nos estudos incluídos na revisão não enviesou o desfecho primário de mortalidade.

9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (12). Na avaliação da certeza da evidência, proveniente do estudo de Tenforde e colaboradores (2018) (9), classificou-se o desfecho primário “Mortalidade em 10 semanas” como crítico, e os desfechos “Atividade fungicida inicial” e “Eventos adversos graves” como importantes.

Considerando o PICO determinado neste PTC e as evidências advindas das comparações diretas realizadas pelos autores, avaliou-se apenas a comparação “anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas) vs anfotericina B em monoterapia”. Além disso, tendo em vista a população-alvo da pergunta PICO, considerou-se a evidência como indireta, já que se extrapolou os achados em indivíduos HIV-positivos com primeiro episódio de meningite criptocócica para a população geral com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose. Assim, os desfechos “mortalidade em 10 semanas” e “eventos adversos graves” foram avaliados como tendo a certeza da evidência baixa, e “atividade fungicida inicial” sendo moderada (Quadro 6).

A fim de avaliar a certeza da evidência obtida por meio da metanálise em rede conduzida, Tenforde e colaboradores (2018) (9) adaptaram a ferramenta GRADE para esse tipo de estudo, avaliando apenas o desfecho “mortalidade em 10 semanas”, já que foi o único incluindo na comparação indireta do estudo. O Quadro 7 apresenta a síntese de resultados realizada pelos autores, estratificada pelas comparações de interesse deste PTC. De forma exploratória, também foi incluída a comparação “anfotericina B e flucitosina (em 1 semana) vs anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas)”. Por fim, todas as comparações indiretas avaliadas demonstraram certeza da evidência considerada baixa.

Quadro 6 - Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	anfotericina B + flucitosina	anfotericina B	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Mortalidade (seguimento: 10 semanas)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhuma	31/116 (26,7%)	47/115 (40,9%)	RR 0,66 (0,46 a 0,95)	139 a menos por 1.000 (de 221 a menos a 20 a menos)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Atividade fungicida inicial (seguimento: 2 semanas)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhuma	112	113	-	DM -0,15 (-0,26 a -0,04)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos graves (seguimento: 10 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	grave ^c	nenhuma	Anemia: RR 0,75 (IC95% 0,54 a 1,06); Disfunção renal: RR 0,99 (IC95% 0,14 a 6,89); Neutropenia: RR 4,46 (IC95% 0,99 a 20,10); Hipocalcemia: RR 1,09 (IC95% 0,64 a 1,87)				⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Explicações

- Evidência se restringiu a indivíduos HIV-positivos com primeiro episódio de meningite criptocócica.
- Dados de dois estudos com poucos eventos.
- Intervalo de confiança para neutropenia foi muito longo, mesmo se tratando do mesmo estudo, variando de 0,99 a 20,10.

Quadro 7 - Avaliação da certeza da evidência advinda das comparações indiretas, a partir da ferramenta GRADE modificada para metanálise em rede.

Intervenção A	Intervenção B	Natureza da evidência	Nº de estudos	Risco de viés	Imprecisão	Inconsistência		Evidência indireta	Outras considerações	Grau de confiança	Risco relativo (A vs B)
						Heterogeneidade	Incoerência				
AmB + 5FC (2 semanas)	AmB (2 semanas)	Mista	2	Não grave	Grave	Grave	Não grave	Grave	Não grave	Baixo	0,72 (0,53 a 0,98)
AmB + 5FC (2 semanas)	AmB + 5FC (1 semana)	Mista	1	Não grave	Grave	Grave	Não grave	Grave	Não grave	Baixo	1,59 (1,08 a 2,34)
AmB (2 semanas)	AmB + 5FC (1 semana)	Indireta	-	Não grave	Não grave	Muito grave	Não grave	Grave	Não grave	Baixo	2,20 (1,39 a 3,48)

Legenda: anfotericina B (AmB), flucitosina (5FC). Fonte: adaptado de Tenforde e colaboradores (2018) (9).



10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A busca na literatura conduzida para identificar publicações que atendessem a pergunta PICO proposta neste PTC recuperou como melhor evidência disponível uma revisão sistemática com metanálise em rede da Cochrane. Este estudo avaliou os esquemas terapêuticos para indivíduos HIV-positivos com primeiro episódio de meningite criptocócica. Quando comparada à monoterapia com anfotericina B, tanto nas comparações diretas quanto indiretas, a combinação de anfotericina B e flucitosina (em 1 ou 2 semanas) foi mais eficaz no desfecho primário de mortalidade em 10 semanas. Entretanto, ressalta-se que quando esse esquema terapêutico teve duração de 1 semana, foi observada maior eficácia, levando a uma diminuição no risco de morte em 55%. Assim também, os desfechos secundários de atividade fungicida inicial e eventos adversos graves demonstraram que anfotericina B e flucitosina apresentam benefícios adicionais à monoterapia com anfotericina B.

Segundo a avaliação feita por meio da ferramenta AMSTAR 2, o estudo em questão apresentou alta qualidade. Quando avaliados de acordo com os critérios do GRADE, os desfechos de mortalidade em 10 semanas (na comparação direta e indireta) e eventos adversos graves apresentaram baixa certeza da evidência, e atividade fungicida inicial demonstrou uma certeza moderada. Destaca-se que a evidência disponível teve como população-alvo indivíduos HIV-positivos com primeiro episódio de meningite criptocócica, enquanto que a população definida neste PTC foi a população geral com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose. Desse modo, tratou-se de uma evidência indireta, o que inclusive rebaixou a certeza da evidência no GRADE.

Apesar de se tratar de uma evidência indireta, entende-se que os indivíduos HIV-positivos representam uma parcela muito importante da população acometida por meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, em especial, dentre os pacientes imunocomprometidos. Assim, indica-se que a combinação de anfotericina B e flucitosina, principalmente durante 1 semana, é mais eficaz e tão segura quanto a monoterapia com anfotericina B na fase de indução do tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.



11. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Guidelines on the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva; 2018. 1–64 p.
2. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2017;13:13–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.167>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [Internet]. Brasília; 2019. 1–725 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_4ed.pdf
4. World Health Organization. Application for WHO Model List of Essential Medicines: Flucytosine (5FC) [Internet]. Geneva; 2013. Available from: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/Flucytosine_63_CORE_AC.pdf?ua=1
5. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019 [Internet]. Geneva; 2019. 1–65 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06>
6. Valeant Pharmaceuticals North America LLC. Ancobon® (flucytosine) [Internet]. 2020. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/017001s033lbl.pdf
7. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais [Internet]. 2020. 1–217 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf
8. Li Y, Huang X, Qin Y, Wu H, Yan X, Chen Y. What is the most appropriate induction regimen for the treatment of hiv-associated cryptococcal meningitis when the recommended regimen is not available? Evidence from a network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:963.
9. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, Jarvis JN, Li T, Eshun-Wilson I, et al. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(7):CD005647.
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
11. United States of America. Department of Health and Human Services. DAIDS Adverse Event Grading Tables [Internet]. 2020. Available from: <https://rsc.niaid.nih.gov/clinical-research-sites/daids-adverse-event-grading-tables>
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.

ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Avaliação Econômica

Flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose

Brasília – DF

2021



1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). A presente avaliação econômica foi elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade de flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

O presente estudo foi conduzido de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (1). Os principais aspectos do estudo foram sumarizados e descritos com base no roteiro para relato de estudos de avaliação econômica (2), versão brasileira do *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)* (3) (Quadro 1).

Quadro 1. Características da análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	A meningite criptocócica é uma das infecções oportunistas mais importantes e a causa mais comum de meningite em entre as pessoas que vivem com HIV, contribuindo de maneira importante para a mortalidade desses indivíduos, e ocorrendo também nos demais tipos de pacientes imunocomprometidos. Além disso, a criptococose tem sido relatada em indivíduos aparentemente imunocompetentes. Esta doença é uma meningite ou meningoencefalite aguda ou subaguda que pode se apresentar como criptococose oportunista, sendo cosmopolita e associada a condições de imunodepressão celular, causada predominantemente por <i>Cryptococcus neoformans</i> variedade <i>neoformans</i> ; ou como criptococose primária de hospedeiro aparentemente imunocompetente (prioritariamente crianças e jovens hígidos), a qual costuma ser endêmica em áreas tropicais e subtropicais, causada predominantemente por <i>Cryptococcus neoformans</i> variedade <i>gattii</i> . No Brasil, estima-se que a meningite criptocócica ocorra como primeira manifestação oportunista em cerca de 4,4% dos casos de Aids e que a prevalência da criptococose associada a Aids esteja entre 8% e 12% na região Sudeste. Entretanto, nas regiões Norte e Nordeste do Brasil predominam casos de criptococose em indivíduos sem evidência de imunossupressão, causados pela variedade <i>gattii</i> , comportando-se como endemia regional. Ademais, estima-se que a mortalidade por criptococose seja 10% nos países desenvolvidos, chegando a 43% nos países em desenvolvimento. Desse modo, a presente análise teve como objetivo estimar a relação de custo-efetividade incremental de flucitosina, associada a anfotericina (em 1 ou 2 semanas), em comparação com anfotericina B em monoterapia (2 semanas), no tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS.
População-alvo	Pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose
Tipo de avaliação econômica	Custo-efetividade
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	1 – Anfotericina B em monoterapia, durante 2 semanas; 2 – Anfotericina B e flucitosina, durante 2 semanas; 3 – Anfotericina B e flucitosina, durante 1 semana.
Horizonte temporal	10 semanas, referentes ao período de acompanhamento dos ensaios clínicos sumarizados na revisão sistemática com metanálise em rede de Tenforde e colaboradores (4)
Taxa de desconto	Não se aplica, pois o horizonte temporal é inferior a 1 ano (1)
Escolha do desfecho de saúde	Mortalidade em 10 semanas (4)
Mensuração da efetividade	Redução no risco de morte, a partir dos resultados expressos em Risco Relativo (RR) (4)
Estimativa de recursos e custos	Custos diretos médicos (especificamente dos medicamentos), os quais foram fornecidos pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde (DAF/MS), e coletados do catálogo de preços americano do Drugs.com (5)

Moeda, data dos preços e conversão	Reais (R\$). A conversão do dólar americano para o real foi feita com base na taxa do câmbio média, dos 60 dias úteis anteriores à data de busca dos preços (11/02/2021), resultando em uma cotação de 1 USD = R\$ 5,28
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Pressupostos	Por ser um tratamento com até 2 semanas de duração, e avaliando um desfecho dicotômico, considerou-se que a árvore de decisão seria um modelo analítico adequado para a presente avaliação econômica. Além disso, entendeu-se que os dados de eficácia da população avaliada no estudo de Tenforde e colaboradores (4) podem ser extrapolados para o restante dos pacientes acometidos por meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.
Métodos analíticos	Para “anfotericina B em monoterapia versus anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas)”, utilizou-se o RR da comparação direta, enquanto que para o esquema com flucitosina em 1 semana considerou-se o RR da comparação indireta, já que foi o único disponível. Para lidar com os custos de anfotericina B, considerou-se os valores de aquisição pelo MS entre 2017 e 2020 e o valor projetado para 2021. Quanto ao custo de flucitosina, devido à escassez deste dado em domínios públicos, a média dos valores de varejo do mercado americano foi utilizada para o caso base, e seus limites máximo e mínimo para a análise de sensibilidade.
Parâmetros do estudo	Variáveis de custos e probabilidade para cada esquema terapêutico e distribuições beta (probabilidades) e <i>gamma</i> (custos)
Custos e desfechos incrementais	A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de anfotericina B e flucitosina (2 semanas), comparada a anfotericina B em monoterapia (2 semanas), foi R\$ 80.650,41/morte evitada. Já o esquema de 1 semana de anfotericina B e flucitosina, em comparação a anfotericina B em monoterapia (2 semanas), apresentou uma RCEI de R\$ 414.578,02/morte evitada, sendo assim o esquema terapêutico mais custo-efetivo no tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, no âmbito do SUS.
Caracterização da incerteza	Com o intuito de avaliar a incerteza gerada pela variação dos parâmetros utilizados, e robustez da avaliação, foram conduzidas análises de sensibilidade determinística univariada, a qual foi representada por diagrama de tornado, e probabilística, por meio de curva de aceitabilidade.

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

O estudo considerou como população-alvo pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 Comparadores

Os comparadores utilizados na análise de custo-efetividade foram:

1 – Anfotericina B em monoterapia, durante 2 semanas;

2 – Anfotericina B e flucitosina, durante 2 semanas;

3 – Anfotericina B e flucitosina, durante 1 semana.

4.4 Horizonte temporal

Tendo em vista que o tempo de seguimento avaliado por Tenforde e colaboradores (4) em sua revisão sistemática com metanálise foi de 10 semanas para o desfecho primário, de mortalidade, considerou-se adequado utilizá-lo como o horizonte temporal desta avaliação econômica. Além disso, como anfotericina B e flucitosina não têm sua utilização preconizada para além de 2 semanas, justifica-se um horizonte temporal menor.

4.5 Taxa de desconto

Conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde, a aplicação da taxa de desconto é recomendada em horizontes temporais superiores a um ano (1). Desse modo, não foi aplicada taxa de desconto nesta análise.

4.6 Desfechos de saúde

O desfecho selecionado para a presente avaliação econômica foi mortalidade em 10 semanas, o qual foi definido com primário no estudo de Tenforde e colaboradores (4). Além disso, apenas este desfecho foi reportado pelos autores como resultado da metanálise em rede construída.

4.7 Eficácia

Na comparação direta entre anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas) versus anfotericina B em monoterapia (em 2 semanas), Tenforde e colaboradores (4) verificaram um Risco Relativo (RR) de 0,66 (IC95% 0,46 a 0,95) no desfecho de mortalidade em 10 semanas. Já na comparação indireta entre anfotericina B e flucitosina (em 1 semana) versus anfotericina B em monoterapia (em 2 semanas), o resultado foi RR 0,45 (IC95% 0,29 a 0,72).

Para obtenção da probabilidade do braço de anfotericina B em monoterapia, foi considerada a proporção de pacientes com essa intervenção que foram a óbito, segundo a metanálise de Tenforde e colaboradores (4). No caso das demais probabilidades, multiplicou-se a probabilidade de morte com anfotericina B em monoterapia pelos valores de RR

de cada um dos esquemas terapêuticos, conforme apresentado no Quadro 1. Ademais, os intervalos de confiança foram imputados para condução das análises de sensibilidade, nas quais considerou-se a distribuição *beta* para as probabilidades (Quadro 2).

Quadro 2. Parâmetros considerados na avaliação econômica.

Variável	Expressão	Valor	Descrição
c_AmB	$508,35 \cdot 3 \cdot 14$	R\$ 21.350,70	Custo do tratamento com anfotericina B em monoterapia (em 2 semanas)
c_AmB_5FC_1	$(508,35 \cdot 3 \cdot 7) + (293,92 \cdot 14 \cdot 7)$	R\$ 39.479,51	Custo do tratamento com anfotericina B e flucitosina (em 1 semana)
c_AmB_5FC_2	$(508,35 \cdot 3 \cdot 14) + (293,92 \cdot 14 \cdot 14)$	R\$ 78.959,02	Custo do tratamento com anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas)
dist_c_AmB	<u>Alpha (Excel):</u> $(c_AmB^2) / ((25071,3 - 21893,85) / (2 \cdot INV.NORM.N(0,975;0;1)))^2)$ <u>Lambda:</u> $1/c_AmB$	<u>Alpha:</u> 796,433 <u>Lambda:</u> 4,6836	Distribuição <i>gamma</i> considerando os valores máximo e mínimo de anfotericina B em monoterapia (em 2 semanas)
dist_c_AmB_5FC_1	<u>Alpha (Excel):</u> $(c_AmB_5FC_1^2) / ((69270,31 - 10255,94) / (2 \cdot INV.NORM.N(0,975;0;1)))^2)$ <u>Lambda:</u> $1/c_AmB_5FC_1$	<u>Alpha:</u> 6,877 <u>Lambda:</u> 2,5329	Distribuição <i>gamma</i> considerando os valores máximo e mínimo de anfotericina B e flucitosina (em 1 semana)
dist_c_AmB_5FC_2	<u>Alpha (Excel):</u> $(c_AmB_5FC_2^2) / ((140212,05 - 21971,47) / (2 \cdot INV.NORM.N(0,975;0;1)))^2)$ <u>Lambda:</u> $1/c_AmB_5FC_2$	<u>Alpha:</u> 6,877 <u>Lambda:</u> 1,2664	Distribuição <i>gamma</i> considerando os valores máximo e mínimo de anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas)
dist_p_AmB_5FC_1	<u>Média:</u> $p_morte_AmB \cdot 0,45$ <u>Desvio padrão:</u> $((p_morte_AmB \cdot 0,72) - (p_morte_AmB \cdot 0,29)) / (2 \cdot 1,96)$	<u>Média:</u> 0,1839 <u>Desvio padrão:</u> 0,0448	Distribuição <i>beta</i> considerando intervalos máximo e mínimo da probabilidade de morte com anfotericina B e flucitosina (em 1 semana)
dist_p_AmB_5FC_2	<u>Média:</u> $p_morte_AmB \cdot 0,66$ <u>Desvio padrão:</u> $((p_morte_AmB \cdot 0,95) - (p_morte_AmB \cdot 0,46)) / (2 \cdot 1,96)$	<u>Média:</u> 0,2697 <u>Desvio padrão:</u> 0,0510	Distribuição <i>beta</i> considerando intervalos máximo e mínimo da probabilidade de morte com anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas)
p_morte_AmB	$(3+44)/115$	0,4086	Probabilidade de morte com anfotericina B em monoterapia (em 2 semanas)
p_morte_AmB_5FC_1	$p_morte_AmB \cdot 0,45$	0,1839	Probabilidade de morte com anfotericina B e flucitosina (em 1 semana)
p_morte_AmB_5FC_2	$p_morte_AmB \cdot 66$	0,2697	Probabilidade de morte com anfotericina B e flucitosina (em 2 semanas)

4.8 Estimativa de recursos e custos

Atualmente, flucitosina não possui registro na Anvisa e, conseqüentemente, também não possui preço estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (6). Contudo, se enquadra no § 5º, do art.

8º da Lei 9.782/1999 e no §4º do Art. 7º do Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013 (aquisição de medicamentos via organismos internacionais). Desse modo, utilizou-se os preços de mercado (varejo) praticados nos Estados Unidos da América (EUA) e apresentados no catálogo da Drugs.com (5), por esta a única fonte pública identificada no momento da análise. A apresentação de 500 mg de flucitosina foi selecionada por proporcionar maior comodidade posológica aos pacientes.

Após conversão da moeda pela taxa do câmbio média divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de sessenta dias úteis anteriores à data da pesquisa de preços (7), que ocorreu em 11/02/2021, o preço unitário médio calculado da flucitosina, 500 mg, foi de R\$ R\$ 293,92 (cotação de 1 USD = R\$ 5,28), com base no catálogo da Drugs.com (Tabela 1). Assim também seus valores máximo e mínimo foram convertidos para a moeda brasileira, para possibilitar a realização das análises de sensibilidade. Nestas, considerou-se a distribuição *gamma*.

Caso o medicamento seja adquirido por meio de organismos internacionais, normalmente é acrescida uma taxa administrativa ao quantitativo total adquirido, além de outros custos de transporte e logística para aquisição via organismo internacional, os quais não foram considerados nesta análise.

Os custos da anfotericina B incluídos na análise foram fornecidos pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde (DAF/MS), que encaminhou as informações de aquisição de anfotericina B destinada ao tratamento das micoses sistêmicas no SUS, nos últimos quatro anos (2017 a 2020). Para estimativa do preço mínimo na análise considerou-se a redução linear do valor de compra para o ano de 2021 (Tabela 1). Além disso, considerou-se os tratamentos de 2 semanas como 14 dias de utilização dos medicamentos e 1 semana como 7 dias.

Tendo em vista que os procedimentos clínicos realizados nos esquemas terapêuticos são os mesmos, estes não foram considerados nesta análise por se equivalerem na comparação de custos. Assim também, não foi incluído o valor de aquisição de fluconazol, presente na fase de consolidação do tratamento, já que se entende que sua utilização seria semelhante entre os braços desta avaliação econômica.

Tabela 1. Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.

Medicamento	Apresentação	Dose diária	Unidades diárias	Custo unitário médio	Custo unitário mínimo	Custo unitário máximo	Fonte
Anfotericina B	Frasco-ampola de 100 mg (5 mg/mL - fr 20 mL) - Complexo Lipídico	210 mg ¹	3	R\$ 508,35	R\$ 486,53 ²	R\$ 557,14 ³	DAF/MS
Flucitosina	Cápsula de 500 mg	100 mg ⁴	14	R\$ 293,92 ⁵	R\$ 0,40 ⁵	R\$ 587,45 ⁵	Catálogo de preços americano (Drugs.com)

¹ Posologia de 3 mg/kg/dia, e considerando um indivíduo com peso corporal de 70 kg;

² Redução linear estimada para o ano de 2021;

³ Preço de anfotericina B mais alto registrado pelo DAF, referente a 2017;

⁴ Média da posologia de 50 mg a 150 mg/kg/dia, e considerando um indivíduo com peso corporal de 70 kg;

⁵ Valores considerando a cotação definida para esta análise (1 USD = R\$ 5,28).

4.9 Modelo analítico

A Figura 1 apresenta a árvore de decisão construída no *software* TreeAge® (versão 2020) para a presente análise de custo-efetividade, na qual foram imputados três braços para os diferentes esquemas terapêuticos em avaliação. Além disso, foram considerados apenas dois estados de saúde possíveis, de forma dicotômica, nos quais o indivíduo continua vivo ou vai a óbito, ao final do tratamento com anfotericina B e flucitosina. Os valores dos parâmetros presentes na Figura 1 e suas definições podem ser verificados no Quadro 1.

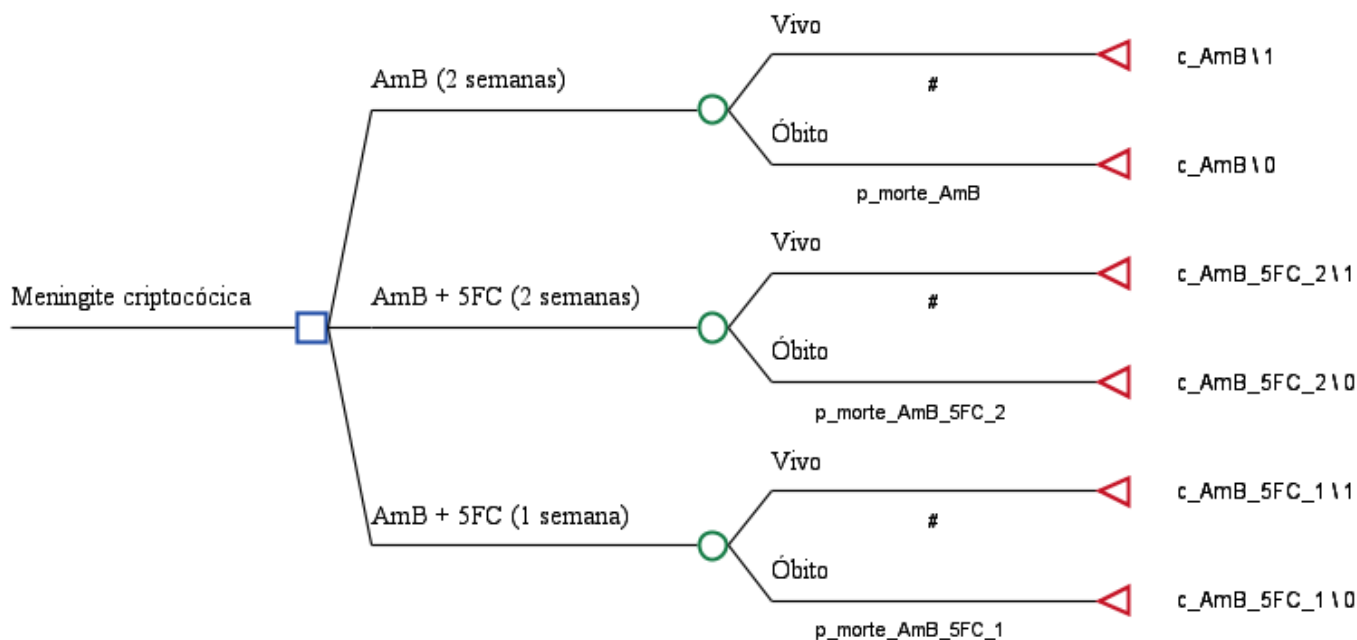


Figura 1. Árvore de decisão para a análise de custo-efetividade de flucitosina no tratamento da meningite criptocócica. Legenda – AmB: anfotericina B; 5FC: flucitosina.

5. RESULTADOS

5.1 Análise de custo-efetividade

Verificou-se que tanto o esquema de 2 semanas quanto de 1 semana de anfotericina B e flucitosina tiveram eficácia superior à monoterapia com anfotericina B. Assim também, os custos de tratamento com a inclusão de flucitosina foram superiores àqueles da terapia atualmente preconizada no SUS. Entretanto, o esquema anfotericina B e flucitosina

durante 1 semana foi o mais custo-efetivo no tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, apresentando a maior eficácia e custos inferiores à terapia de 2 semanas, e com uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 80.650,41/morte evitada (Tabela 2).

Tabela 2. Análise de custo-efetividade do esquema terapêutico com anfotericina B e flucitosina (1 ou 2 semanas) em comparação à monoterapia com anfotericina B.

Intervenção	Custo	Custo incremental	Eficácia	Eficácia incremental	RCEI
AmB (2 semanas)	R\$ 21.350,70	-	0,59	-	-
AmB + 5FC (2 semanas)	R\$ 78.959,02	R\$ 57.608,32	0,73	0,14	R\$ 414.578,02
AmB + 5FC (1 semana)	R\$ 39.479,51	R\$ 18.128,81	0,82	0,22	R\$ 80.650,41

Legenda – AmB: anfotericina B; 5FC: flucitosina; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

5.2 Análises de sensibilidade

A partir da análise de sensibilidade determinística univariada, foi obtido o diagrama de tornado para a comparação anfotericina B em monoterapia versus anfotericina B e flucitosina, em 2 semanas (Figura 2), e para anfotericina B em monoterapia versus anfotericina B e flucitosina, em 1 semana (Figura 3). Na primeira análise, o parâmetro que mais impactou os resultados da avaliação econômica foi a probabilidade de morte com o esquema anfotericina B e flucitosina (2 semanas), seguido de seu custo (Figura 2).

AmB (2 semanas) vs. AmB + 5FC (2 semanas)

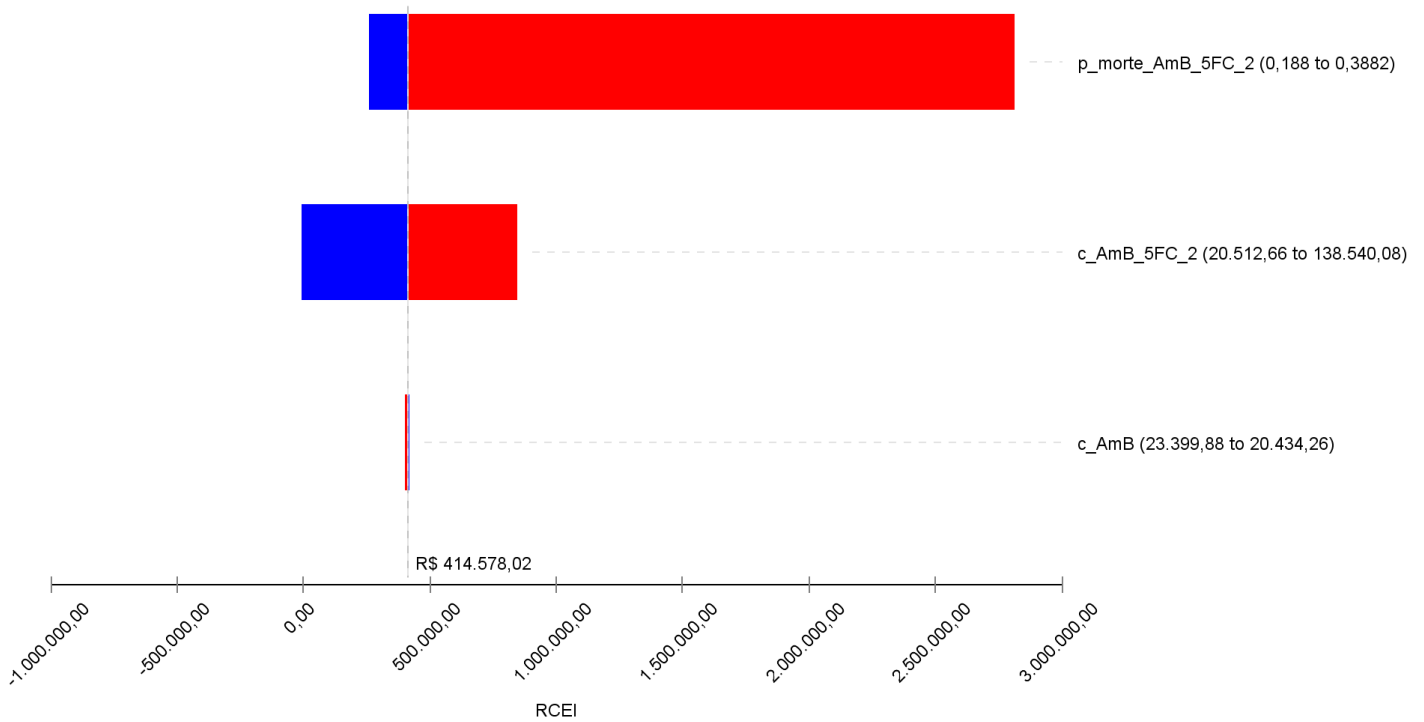


Figura 2. Diagrama de tornado da comparação anfotericina B versus anfotericina B e flucitosina (2 semanas).

Já na segunda análise, o custo do esquema anfotericina B e flucitosina (1 semana) foi a variável que mais teve influência sobre os resultados, estimando inclusive uma economia (*cost saving*) de aproximadamente R\$ 50.000/morte evitada, em seu limite inferior. O segundo parâmetro com maior impacto nesta comparação foi a probabilidade de morte com anfotericina B e flucitosina durante 1 semana (Figura 3).



AmB (2 semanas) vs. AmB + 5FC (1 semana)

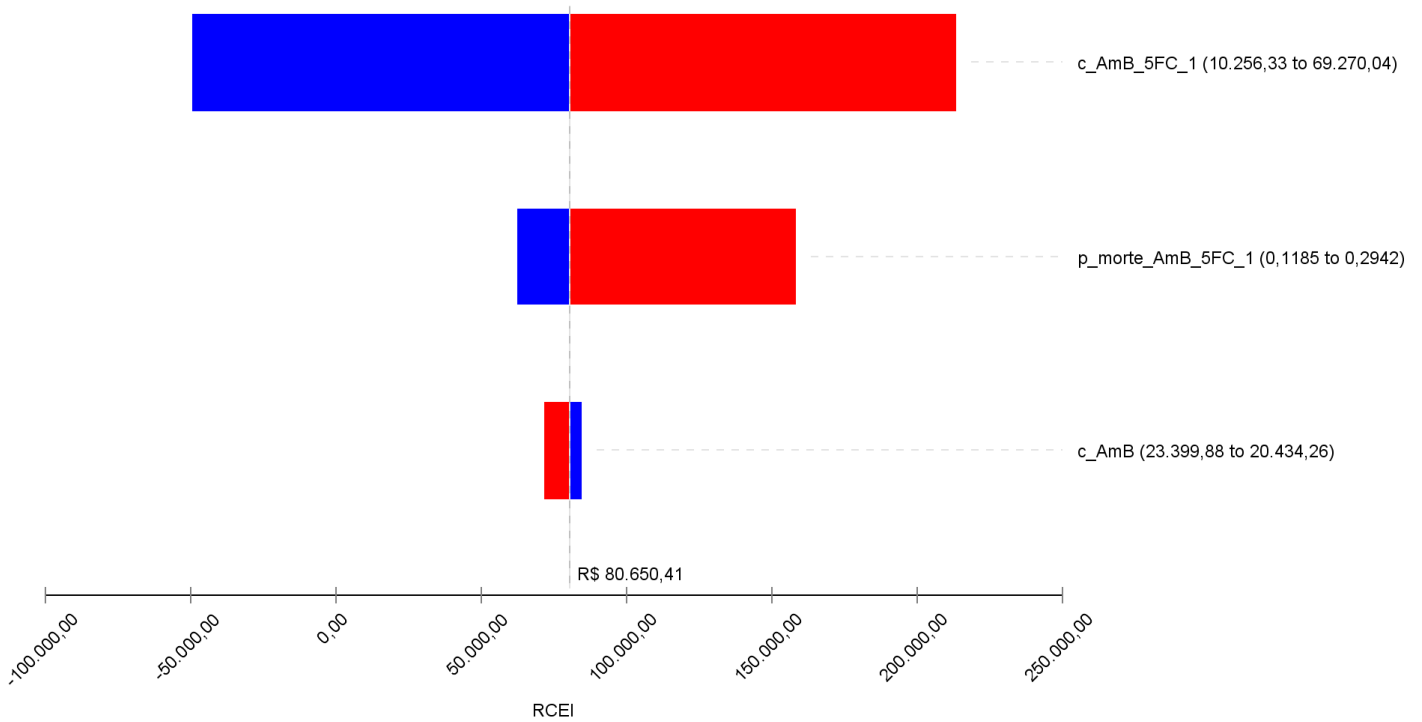


Figura 3. Diagrama de tornado da comparação anfotericina B versus anfotericina B e flucitosina (1 semana).

De acordo com a curva de aceitabilidade obtida na análise probabilística, o esquema de 1 semana com anfotericina B e flucitosina se mostrou custo-efetivo a partir de uma disponibilidade a pagar de aproximadamente R\$ 81.000,00. Além disso, esta intervenção começou a apresentar uma probabilidade de ser custo-efetiva muito próxima de 100% quando a disponibilidade a pagar foi de R\$ 140.000,00. Por outro lado, o esquema de anfotericina B e flucitosina durante 2 semanas se mostrou totalmente dominado, com 0% de probabilidade de ser custo-efetivo frente às demais alternativas terapêuticas analisadas (Figura 4).

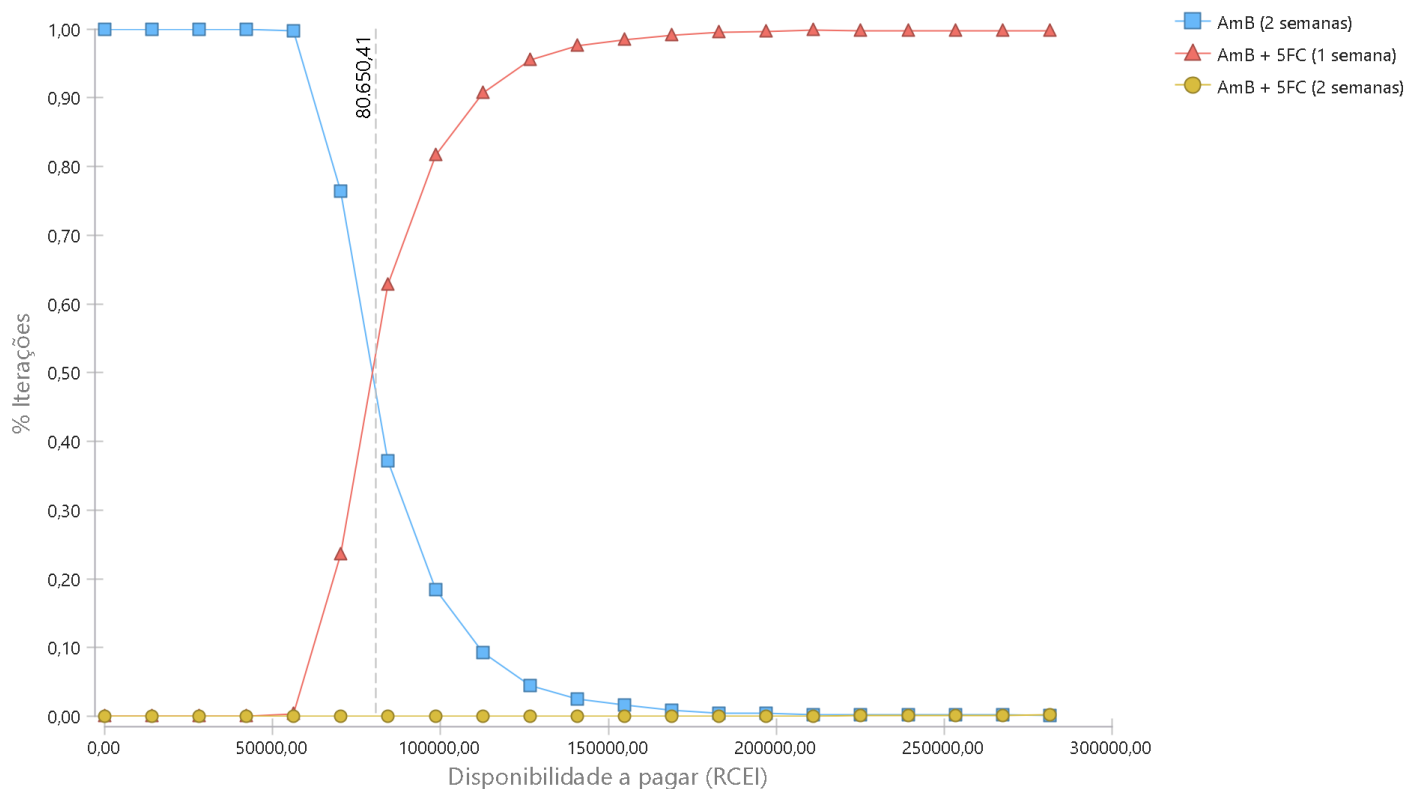


Figura 4. Curva de aceitabilidade comparando os três esquemas terapêuticos para meningite criptocócica.

6. CONCLUSÕES

A presente análise de custo-efetividade demonstrou que o esquema terapêutico de anfotericina B e flucitosina durante 1 semana de utilização é custo-efetivo quando comparado à monoterapia com anfotericina B. Além disso, verificou-se que este esquema apresentou uma RCEI mais favorável do que àquela obtida com a terapia anfotericina B e flucitosina durante 2 semanas (R\$ 80.650,41/morte evitada versus R\$ 414.578,02/morte evitada, respectivamente). Assim também, por meio das análises de sensibilidade foi possível concluir que o esquema com a inclusão de flucitosina durante 1 semana apresentou menos incertezas que o esquema de 2 semanas, e inclusive indicou economia (*cost saving*) para o SUS, caso o menor preço estimado para flucitosina seja praticado.

Dessa forma, sugere-se que os benefícios clínicos proporcionados pelo esquema de anfotericina B e flucitosina durante 1 semana justificam seu custo superior àquela da monoterapia com anfotericina B, no tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. 2014. 1–134 p.
2. Silva EN da, Silva MT, Augustovski F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epidemiol Serv Saúde*. 2017;26(4):895–8.
3. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ*. 2013;346:f1049.
4. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, Jarvis JN, Li T, Eshun-Wilson I, et al. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(7):CD005647.
5. Drugs.com. Price Guide: Flucytosine Prices, Coupons and Patient Assistance Programs.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas - Medicamentos [Internet]. [citado 26 de outubro de 2020]. Available at: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
7. Banco Central do Brasil. Cotações e boletins - Dolar dos EUA.

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose

Brasília – DF

2021



1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). O presente estudo foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário incremental com a reincorporação da flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.



3. INTRODUÇÃO

A presente análise foi realizada com o objetivo de estimar o impacto orçamentário incremental da reincorporação da flucitosina, associada à anfotericina B, para tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS.

4. MÉTODOS

O desenho da análise seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário, do Ministério da Saúde (1).

4.1 Perspectiva

A presente Análise de Impacto Orçamentário (AIO) abordou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1).

4.2 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025), conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde (1).

4.3 Preço proposto para incorporação

Atualmente, flucitosina não possui registro na Anvisa e, conseqüentemente, também não possui preço estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (2). Contudo, se enquadra no § 5º, do art. 8º da Lei 9.782/1999 e no §4º do Art. 7º do Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013 (aquisição de medicamentos via organismos internacionais). Desse modo, utilizou-se os preços de mercado (varejo) praticados nos Estados Unidos da América (EUA) e apresentados no catálogo da Drugs.com (3), por esta a única fonte pública identificada no momento da análise. A apresentação de 500 mg de flucitosina foi selecionada por proporcionar maior comodidade posológica aos pacientes.

Após conversão da moeda pela taxa do câmbio média divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de sessenta dias úteis anteriores à data da pesquisa de preços (4), que ocorreu em 11/02/2021, o preço unitário médio calculado da flucitosina, 500 mg, foi de R\$ R\$ 293,92 (cotação de 1 USD = R\$ 5,28), com base no catálogo da Drugs.com (Tabela 1). Assim também seus valores máximo e mínimo foram convertidos para a moeda brasileira, para possibilitar a construção de cenários alternativos.

Tabela 1. Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.

Medicamento	Apresentação	Dose diária	Unidades diárias	Custo unitário médio	Custo unitário mínimo	Custo unitário máximo	Fonte
Anfotericina B	Frasco-ampola de 100 mg (5 mg/mL - fr 20 mL) - Complexo Lipídico	210 mg ¹	3	R\$ 508,35	R\$ 486,53 ²	R\$ 557,14 ³	DAF/MS
Flucitosina	Cápsula de 500 mg	100 mg ⁴	14	R\$ 293,92 ⁵	R\$ 0,40 ⁵	R\$ 587,45 ⁵	Catálogo de preços americano (Drugs.com)

¹ Posologia de 3 mg/kg/dia, e considerando um indivíduo com peso corporal de 70 kg;

² Redução linear estimada para o ano de 2021;

³ Preço de anfotericina B mais alto registrado pelo DAF, referente a 2017;

⁴ Média da posologia de 50 mg a 150 mg/kg/dia, e considerando um indivíduo com peso corporal de 70 kg;

⁵ Valores considerando a cotação definida para esta análise (1 USD = R\$ 5,28).

Caso o medicamento seja adquirido por meio de organismos internacionais, normalmente é acrescida uma taxa administrativa ao quantitativo total adquirido, além de outros custos de transporte e logística para aquisição via organismo internacional, os quais não foram considerados nesta análise.

4.4 Custos de tratamento

Os custos da anfotericina B incluídos na análise foram fornecidos pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde (DAF/MS), que encaminhou as informações de aquisição de anfotericina B destinada ao tratamento das micoses sistêmicas no SUS, nos últimos quatro anos (2017 a 2020). Para estimativa do preço mínimo na análise considerou-se a redução linear do valor de compra para o ano de 2021 (Tabela 1). Além disso, considerou-se os tratamentos de 2 semanas como 14 dias de utilização dos medicamentos e 1 semana como 7 dias. Os custos de cada esquema terapêutico, calculados com base na Tabela 1, podem ser verificados na Tabela 2.

Tabela 2. Custos dos esquemas para tratamento da meningite criptocócica no SUS.

Esquema terapêutico	Dias de utilização	Custo médio	Custo mínimo	Custo máximo
AmB (2 semanas)	14	R\$ 21.350,70	R\$ 20.434,26	R\$ 23.399,88
AmB + 5FC (2 semanas)	14	R\$ 78.959,02	R\$ 20.512,66	R\$ 138.540,08
AmB + 5FC (1 semana)	7	R\$ 39.479,51	R\$ 10.256,33	R\$ 69.270,04

Legenda – AmB: anfotericina B; 5FC: flucitosina.

Tendo em vista que os procedimentos clínicos realizados nos esquemas terapêuticos são os mesmos, estes não foram considerados nesta análise por se equivalerem na comparação de custos. Assim também, não foi incluído o valor de aquisição de fluconazol, presente na fase de consolidação do tratamento, já que se entende que sua utilização seria semelhante entre os braços desta avaliação econômica.

4.4.1 Esquema terapêutico de anfotericina B em monoterapia (2 semanas)

Considerando a posologia de anfotericina B preconizada pelo Guia de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (5), no tratamento da meningite criptocócica (Tabela 1), estimou-se um custo de tratamento com anfotericina B de R\$ 21.350,70, podendo variar entre R\$ 20.434,26 e R\$ 23.399,88, conforme apresentado pela Tabela 2.

4.4.2 Esquema terapêutico de anfotericina B e flucitosina (2 semanas)

Além do custo de tratamento com anfotericina B durante 2 semanas, foi calculado o custo de utilização de flucitosina ao longo de 2 semanas, com base nos dados da Tabela 1. Assim, obteve-se um custo de R\$ 78.959,02 no tratamento com anfotericina B e flucitosina durante 2 semanas, que variou entre R\$ 20.512,66 e R\$ 138.540,08 (Tabela 2).

4.4.3 Esquema terapêutico de anfotericina B e flucitosina (1 semana)

Quanto ao esquema anfotericina B e flucitosina durante 1 semana, seu custo também foi estimado por meio da posologia e custo unitário apresentados na Tabela 1. Este se refletiu em R\$ 39.479,51, com variação entre R\$ 10.256,33 e R\$ 69.270,04, conforme sumarizado na Tabela 2.

4.5 População

Tendo em vista que a população-alvo selecionada para esta AIO compreende pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, estimou-se os pacientes elegíveis ao tratamento com flucitosina, associada à anfotericina B, por meio dos dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde. Apesar de serem de acesso público, os dados utilizados foram fornecidos diretamente pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) em sua Nota Técnica Nº 11/2020-CGDR/DCCI/SVS/MS. Com base nestes dados, projetou-se, de maneira linear, a quantidade de pacientes elegíveis entre 2021 e 2025, período definido como horizonte temporal desta análise (Tabela 3).

Tabela 3. Notificações de casos de meningite criptocócica no Brasil, segundo ano de ocorrência e suas projeções até o ano de 2025.

	Ano	Não PVHIV	PVHIV	Total
Casos registrados no SINAN	2015	145	400	545
	2016	130	360	490
	2017	173	440	613
	2018	161	369	530
	2019	161	352	513
Casos projetados de maneira linear	2020	173	358	531
	2021	179	349	529
	2022	186	341	526
	2023	192	332	524
	2024	198	323	521
	2025	204	315	519

Fonte: SINAN (CGPNI/DEIDT/SVS/MS). Legenda – PVHIV: pessoas vivendo com o Vírus da Imunodeficiência Humana.

5. RESULTADOS

Considerando a população apresentada pela Tabela 3 e adotando-se uma taxa de difusão de 100% da flucitosina no SUS, após sua incorporação, foram construídos três cenários para cada um dos esquemas terapêuticos com anfotericina B e flucitosina avaliados (duração de 1 ou 2 semanas). O cenário principal, em que se considerou todos os possíveis pacientes com meningite criptocócica no Brasil entre 2021 e 2025, e os custos médios de anfotericina B e flucitosina, é demonstrado na Tabela 4.

Assim, verifica-se que o impacto orçamentário com o esquema anfotericina B e flucitosina durante 2 semanas seria de R\$ 30.474.801,28 no primeiro ano (2021), chegando a R\$ 150.876.190,08 ao final de cinco anos (2021 a 2025). Já o esquema de anfotericina B e flucitosina durante 1 semana apresentou um impacto incremental de R\$ 9.590.140,49 no primeiro ano e, ao longo de cinco anos de incorporação (2021 a 2025), de R\$ 47.479.353,39 (Tabela 4). Entretanto, ressalta-se que o cenário principal foi construído sob uma abordagem conservadora quanto aos custos de flucitosina considerados, já que possivelmente estão superestimados em virtude de sua fonte.

Tabela 4. Impacto orçamentário incremental de anfotericina B e flucitosina (em 1 ou 2 semanas), comparado à monoterapia com anfotericina B, no tratamento da meningite criptocócica no SUS – Cenário principal.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
População	529	526	524	521	519	2.619
AmB	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
(2 semanas)	11.294.520,30	11.230.468,20	11.187.766,80	11.123.714,70	11.081.013,30	55.917.483,30
Esquema terapêutico de 2 semanas						
AmB + 5FC	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
(2 semanas)	41.769.321,58	41.532.444,52	41.374.526,48	41.137.649,42	40.979.731,38	206.793.673,38
Impacto	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
incremental	30.474.801,28	30.301.976,32	30.186.759,68	30.013.934,72	29.898.718,08	150.876.190,08
Esquema terapêutico de 1 semana						
AmB + 5FC	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
(1 semana)	20.884.660,79	20.766.222,26	20.687.263,24	20.568.824,71	20.489.865,69	103.396.836,69
Impacto	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
incremental	9.590.140,49	9.535.754,06	9.499.496,44	9.445.110,01	9.408.852,39	47.479.353,39

Legenda – AmB: anfotericina B; 5FC: flucitosina.

Devido à possibilidade de haver superestimação nos valores de flucitosina, foram utilizados no primeiro cenário alternativo os limites inferiores dos preços de flucitosina e de anfotericina B, a fim de considerar também a redução de preço desta última, que tem sido observada entre 2017 e 2020. A partir deste cenário, o impacto incremental acumulado nos cinco anos (2021 a 2025) com o esquema de anfotericina B e flucitosina durante 2 semanas foi de R\$ 205.329,60. No caso do esquema com duração de 1 semana, esse impacto incremental foi de -R\$ 26.655.998,67 ao final de cinco anos (2021 a 2025), ou seja, estimou-se que haveria uma economia de aproximadamente R\$ 26,6 milhões com anfotericina B e flucitosina durante 1 semana de utilização no SUS (Tabela 5).

Tabela 5. Impacto orçamentário incremental de anfotericina B e flucitosina (em 1 ou 2 semanas), comparado à monoterapia com anfotericina B, no tratamento da meningite criptocócica no SUS – Limite inferior dos preços.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
População	529	526	524	521	519	2.619
AmB	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
(2 semanas)	10.809.723,54	10.748.420,76	10.707.552,24	10.646.249,46	10.605.380,94	53.517.326,94
Esquema terapêutico de 2 semanas						
AmB + 5FC	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
(2 semanas)	10.851.197,14	10.789.659,16	10.748.633,84	10.687.095,86	10.646.070,54	53.722.656,54
Impacto	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
incremental	41.473,60	41.238,40	41.081,60	40.846,40	40.689,60	205.329,60
Esquema terapêutico de 1 semana						
AmB + 5FC	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
(1 semana)	5.425.598,57	5.394.829,58	5.374.316,92	5.343.547,93	5.323.035,27	26.861.328,27
Impacto	-R\$	-R\$	-R\$	-R\$	-R\$	-R\$
incremental	5.384.124,97	5.353.591,18	5.333.235,32	5.302.701,53	5.282.345,67	26.655.998,67

Legenda – AmB: anfotericina B; 5FC: flucitosina.

Por fim, um segundo cenário alternativo foi construído para verificar o quanto a restrição da população do cenário principal para apenas pessoas vivendo com HIV (PVHIV) impactaria nos resultados desta AIO. Para isso, utilizou-se apenas os quantitativos de PVHIV diagnosticados com meningite criptocócica no Brasil, segundo o SINAN, conforme a Tabela 3. Desse modo, estimou-se que a terapia de 2 semanas com anfotericina B e flucitosina geraria um impacto orçamentário incremental de R\$ 95.629.811,20 em cinco anos (2021 a 2025), enquanto que o esquema de 1 semana com os mesmos medicamentos apresentaria um impacto incremental de R\$ 30.093.824,60, ao final dos cinco anos de incorporação (2021 a 2025). Esses resultados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Impacto orçamentário incremental de anfotericina B e flucitosina (em 1 ou 2 semanas), comparado à monoterapia com anfotericina B, no tratamento da meningite criptocócica no SUS – Apenas PVHIV.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
População	349	341	332	323	315	1.660
AmB	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
(2 semanas)	7.451.394,30	7.280.588,70	7.088.432,40	6.896.276,10	6.725.470,50	35.442.162,00
Esquema terapêutico de 2 semanas						
AmB + 5FC	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
(2 semanas)	27.556.697,98	26.925.025,82	26.214.394,64	25.503.763,46	24.872.091,30	131.071.973,20
Impacto	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
incremental	20.105.303,68	19.644.437,12	19.125.962,24	18.607.487,36	18.146.620,80	95.629.811,20
Esquema terapêutico de 1 semana						
AmB + 5FC	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
(1 semana)	13.778.348,99	13.462.512,91	13.107.197,32	12.751.881,73	12.436.045,65	65.535.986,60
Impacto	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
incremental	6.326.954,69	6.181.924,21	6.018.764,92	5.855.605,63	5.710.575,15	30.093.824,60

Legenda – AmB: anfotericina B; 5FC: flucitosina.

6. LIMITAÇÕES

Tendo em vista que a aquisição da flucitosina só poderá ser feita por meio de compra internacional, devido à sua ausência no mercado brasileiro, a variação de seu custo é diretamente relacionada ao dólar americano. Assim, os reais custos de flucitosina ao longo dos próximos cinco anos avaliados (2021 a 2025) possivelmente diferirão dos valores obtidos nesta AIO. Por isso foi utilizada a média da taxa de câmbio do dólar americano, em relação ao real, a fim de minimizar os efeitos da variação da moeda americana ao longo do tempo.

Ainda se tratando de um medicamento a ser adquirido via importação, com uma possibilidade de dificuldades com fornecedores no primeiro momento, restam incertezas quanto à taxa de difusão da flucitosina caso seja incorporada. Apesar de se considerar que 100% dos pacientes podem utiliza-la assim que o medicamento passar a ser preconizado no tratamento da meningite criptocócica no SUS, dificuldades logísticas podem reduzir sua difusão no Brasil. Isto potencialmente reduziria o impacto orçamentário incremental estimado durante esse período inicial, o que não foi imputado na presente AIO.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O cenário principal, no qual foi utilizada uma abordagem conservadora ao considerar o preço médio de flucitosina no mercado americano, demonstrou que o impacto orçamentário incremental com o esquema de anfotericina e flucitosina durante 1 semana foi de R\$ 47.479.353,39 ao final de cinco anos (2021 a 2025). Este valor se mostrou significativamente inferior ao impacto acumulado estimado com o tratamento de 2 semanas (R\$ 150.876.190,08).

Além disso, os cenários alternativos, que consideraram os limites inferiores dos preços de anfotericina B e flucitosina e a restrição da população para PVHIV, demonstraram impactos orçamentários incrementais menores do que foi observado no cenário principal, sendo de -R\$ 26.655.998,67 e R\$ 30.093.824,60, respectivamente, com o esquema de 1 semana. Dessa forma, verificou-se que a depender do preço praticado nas compras de flucitosina, sua incorporação para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS pode gerar uma economia de aproximadamente R\$ 26,6 milhões ao longo de cinco anos (2021 a 2025).

8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Diretrizes Metodológicas: Diretriz metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1ª edição. 2014.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas - Medicamentos [Internet]. [cited 2021 Feb 6]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
3. Drugs.com. Price Guide: Flucytosine Prices, Coupons and Patient Assistance Programs [Internet]. [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.drugs.com/price-guide/flucytosine>
4. Banco Central do Brasil. Cotações e boletins - Dolar dos EUA [Internet]. [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [Internet]. Brasília; 2019. 1–725 p. Available from: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_4ed.pdf

