Nota Técnica 54473

Data de conclusão: 16/11/2021 21:33:33

Paciente

Idade: 47 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Maria/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Substituto da 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 54473

CID: B46.5 - Mucormicose não especificada

Diagnóstico: Mucormicose não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico, exame micológico direto, cultura para fungos, exames de imagem e nota de alta hospitalar.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: SULFATO DE ISAVUCONAZÔNIO

Via de administração: VO

Posologia: isavuconazol 100mg, tomar 2 cp VO 1x ao dia por 60 dias.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 60 dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: SULFATO DE ISAVUCONAZÔNIO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Anfotericina B (10).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: SULFATO DE ISAVUCONAZÔNIO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 3.212,60

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: SULFATO DE ISAVUCONAZÔNIO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: SULFATO DE ISAVUCONAZÔNIO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O isavuconazol é um antifúngico da classe dos azólicos disponível nas formulações oral e venosa (11). Os agentes dessa classe apresentam atividade fungicida/fungistática pela inibição da enzima responsável pela síntese do ergosterol, elemento essencial para a parede celular dos fungos (12). De maneira geral, o isavuconazol apresenta atividade contra espécies de Candida, Cryptosporidium, Fusarium, Aspergillus, Scedosporium e Zygomycetes (12). Diferentemente dos outros azólicos, este medicamento apresenta atividade contra espécies da ordem dos mucorales.
Para o tratamento da Aspergilose e da Mucormicose, 2 ensaios clínicos foram conduzidos para avaliar a eficácia do isavuconazol: o estudo SECURE (13) e o estudo VITAL (14). O primeiro trata-se de ensaio clínico randomizado de fase III, duplo-cego, que incluiu pacientes com aspergilose invasiva definitiva, provável ou possível, com idade maior do que 18 anos. Foram excluídos pacientes com disfunção hepática ou insuficiência renal moderada a grave (depuração de creatinina menor do que 50 mL.min) (13). Foi estudo com delineamento de não inferioridade, com margem considerada aceitável de até 10% e o desfecho primário mortalidade por qualquer causa após 42 dias de tratamento. Foram randomizados 516 pacientes para o grupo intervenção e, o grupo controle na razão 1:1, o desfecho primário foi 1% menor no grupo intervenção (IC 95% -7,8%-5,7%). Tendo em vista que o limite inferior do intervalo de confiança foi não maior do que os 10% estabelecido no desenho do estudo, confirmou-se a não inferioridade do tratamento com isavuconazol para aspergilose invasiva quando comparado ao voriconazol. Após duração mediana de tratamento de 45 dias, no estudo SECURE, o uso de isavuconazol esteve associado a uma redução dos efeitos adversos hepatobiliares, oculares e cutâneos. A taxa geral de efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos (isavuconazol e voriconazol).
Já o VITAL foi um estudo de braço único, aberto e prospectivo, que incluiu apenas 21 pacientes com diagnóstico possível/provável de mucormicose invasiva com idade maior do que 18 anos. Para comparar a sua eficácia comparativamente com anfotericina B lipossomal, estes pacientes foram pareados com 21 controles de uma base de dados internacional para infecções fúngicas, o FungiScope (14). Neste estudo de caso e controle, a mortalidade em 42 dias foi semelhante nos dois grupos (33% vs 39%, p = 0,5). Trata-se de estudo com diversas limitações, como o seu delineamento aberto e não randomizado e falta de cálculo de tamanho amostral, que incorrem em um risco elevado de vieses sistemáticos e aleatórios (14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Não inferioridade em relação ao voriconazol no tratamento da aspergilose invasiva; benefício incerto no tratamento para mucormicose.

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

Conclusão

Tecnologia: SULFATO DE ISAVUCONAZÔNIO

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Existe evidência demonstrando a eficácia do isavuconazol no tratamento da aspergilose invasiva. No entanto, no tratamento da mucormicose, existem incertezas acerca da real eficácia do isavuconazol, quando comparado com a anfotericina B lipossomal. Ainda assim é possível concluir que este antifúngico é ativo contra ambos os agentes em regime terapêutico ambulatorial. Adicionalmente, tendo em vista o impacto da COVID-19 sobre o estado de saúde geral do paciente e o risco de infecções nosocomiais, vemos benefício clínico direto em manter o paciente fora do ambiente hospitalar. Agências regulatórias de sistemas de saúde semelhantes ao nosso tem conclusões distintas, porém particularidades em relação à modelagem empregada em ambos podem ter sido determinantes nas conclusões atingidas. Caso a extensão do período de tratamento seja solicitada, sugerimos que conste laudo médico caracterizando o quadro clínico-laboratorial e exame radiológico/micológico/anatomopatológico compatível.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Mucormycosis (zygomycosis) - UpToDate [Internet]. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/mucormycosis-zygomycosis?search=covid%2019%20fungal%20infections&sectionRank=1&usage_type=default&anchor=H3799308793&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H5
2. nota-tecnica-04-2021-infeccoes-fungicas-e-covid19.pdf [Internet]. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicos desaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-04-2021-infeccoes-fungicas-e-covid19.pdf
3. Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis - UpToDate [Internet]. [citado 1o de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasive-aspergillosis?search=aspergilose&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. Lancet Infect Dis. junho de 2021;21(6):e149–62.
5. Brazil COVID: 21,814,693 Cases and 607,954 Deaths - Worldometer [Internet]. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.worldometers.info/coronavirus/country/brazil/
6. Raut A, Huy NT. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? Lancet Respir Med. agosto de 2021;9(8):e77.
7. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 28 de julho de 2020;ciaa1065.
8. Mucormicose (Fungo Negro) [Internet]. Ministério da Saúde. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/mucormicose-fungo-negro
9. Aspergilose [Internet]. Ministério da Saúde. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aspergilose
10. Rename-2020-final.pdf [Internet]. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf
11. Isavuconazole (isavuconazonium sulfate): Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/isavuconazole-isavuconazonium-sulfate-drug-information?search=isavuconazol%20drug%20information&source=panel_search_result&selectedTitle=1~43&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank

=1
12. Pharmacology of azoles - UpToDate [Internet]. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em:https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-azoles?search=isavuconazol%20drug%20information&source=search_result&selectedTitle=2~43&usage_type=default&display_rank=1#H3
13. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet Lond Engl. 20 de fevereiro de 2016;387(10020):760–9.
14. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. Lancet Infect Dis. julho de 2016;16(7):828–37.
15. Harrington R, Lee E, Yang H, Wei J, Messali A, Azie N, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Isavuconazole vs. Voriconazole as First-Line Treatment for Invasive Aspergillosis. Adv Ther. janeiro de 2017;34(1):207–20.
16. isavuconazole (Cresemba) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/isavuconazole-cresemba-fullsubmission-112916/
17. isavuconazole | CADTH [Internet]. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: https://cadth.ca/isavuconazole

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora é paciente do sexo masculino de 45 anos sabidamente hipertenso e diabético, que apresentou quadro de pneumonia por COVID-19 em abril de 2021. À época, permaneceu internado por 25 dias e recebeu terapia anti-inflamatória em pulsoterapia. Em agosto de 2021, foi internado no Hospital Universitário de Santa Maria, para tratamento de rinossinusite fúngica, além de infecções de corrente sanguínea (estas por Enterococcus faecium e por Klebsiella pneumoniae). Para tratamento da rinossinusite fúngica recebeu anfotericina B e realizou debridamento cirúrgico na região maxilar esquerda. Análise por exame micológico direto de secreção do seio maxilar descreveu hifas compatíveis com mucormicose (datado de 13/08/2021), e a cultura para fungos obtida no momento da abordagem cirúrgica apresentou crescimento de Aspergillus (datado de 20/08/2021). Para consolidação do tratamento da infecção fúngica, após tratamento com Anfotericina B por quatro semanas, a parte autora solicita o medicamento isavuconazol.
A mucormicose é infecção fúngica invasiva causada por fungos da ordem dos mucorales, entre os gêneros isolados mais frequentes estão o Rhizopus, Mucor e Rhizomucor. São organismos ubíquos na natureza, humanos são expostos a estes agentes com frequência, por isso, conclui-se que as infecções ocorrem apenas no cenário de imunossupressão severa. Entre os fatores de risco clássico estão: diabetes mal controlado, doenças oncohematológicas, transplante alogênico de medula óssea, transplante de órgãos sólidos, uso de deferoxamina, sobrecarga de ferro, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), trauma, queimaduras severas e desnutrição grave (1). Dentre as síndromes clínicas relacionadas a estas espécies estão a forma rino-órbito-cerebral (com necrose e invasão de tecidos periorbitários e dos seios da face) e a forma pulmonar invasiva (pneumonia, radiologicamente associada a múltiplos nódulos pulmonares circundados por áreas de vidro fosco) (1). O diagnóstico requer visualização dos

zigomicetos (caracteristicamente hifas largas, raramente septadas e com ramificações irregulares) em exame micológico direto, anatomopatológico ou cultura para fungos em meio adequado. O tratamento medicamentoso da infecção requer uso de antimicrobianos ativos, inicialmente anfotericina B, seguido de posaconazol ou isavuconazol após resposta inicial favorável. Além disso, deve-se associar desbridamento cirúrgico agressivo (1) e controle de fatores predisponentes à infecção (reversão da neutropenia/suspensão de imunossupressores, manejo glicêmico com insulinas, por exemplo). O tratamento pode durar meses até resolução clínico-radiológica da infecção (1). Segundo nota técnica da ANVISA, este tratamento deve ser empregado por no mínimo 6 semanas, podendo estender-se por até 12 semanas (2).

A aspergilose é uma infecção causada por fungos do gênero Aspergillus, que pode causar manifestações relacionadas a reações imunes alérgicas ou relacionadas à invasão direta dos tecidos (3). Também é fungo ubíquo, está presente em qualquer ambiente e entre os fatores de risco clássico para desenvolvimento de infecção fúngica invasiva estão: neutropenia grave duradoura (< 100/mm³ por mais de 4 dias), uso de altas doses de corticóides e uso de imunossupressores (3). Seu diagnóstico pode ser feito por exame micológico direto, cultura em meio adequado ou anatomopatológico, suas hifas são finas, frequentemente septadas e ramificadas de maneira simétrica. Frequentemente pacientes têm o diagnóstico presumido pela combinação de achados radiológicos (à tomogafia computadorizada de tórax nódulos, “sinal do halo”) associados a marcadores sorológicos (1,3-Beta-D-Glucana ou Galactomanana) (4). O tratamento da aspergilose é feito com agentes ativos contra fungos filamentosos como o voriconazol, posaconazol, isavuconazol e alternativamente anfotericina B. Também é recomendado que o tratamento dure até resolução clínico-radiológica dos sinais da doença, experts recomendam a sua realização por 6-12 semanas (2,4).

A pandemia causada pelo Sars-Cov-2, já infectou 21.003.105 brasileiros, destes 607.954 foram a óbito. Atualmente 203.634 pessoas encontram-se infectadas no país, sendo que 4% destas apresentam formas graves ou encontram-se em estado crítico (5). Infecções fúngicas por mucormicetos associadas a formas graves da COVID-19 foram descritas a partir de maio de 2021 na Índia, com 14.872 casos da infecção naquele país. Identificou-se entre os fatores de risco para o desenvolvimento desta complicação diabetes mellitus não controlado, formas graves da COVID-19, idade > 65 anos e terapia anti-inflamatória com imunossupressores (6). A pneumonia por Aspergillus associada a COVID pode ocorrer em até 30% dos pacientes com doença crítica e esteve associado com aumento em mortalidade da ordem de 16-25% (7), segundo estudo prospectivo italiano de 108 pacientes em ventilação mecânica avaliados sistematicamente para esta complicação. No Brasil, até Outubro de 2021, foram diagnosticados 90 casos de mucormicose, sendo 47 entre pacientes com COVID-19 (8). Como a aspergilose não consta na lista nacional de notificação compulsória, o Ministério da Saúde não disponibiliza dados acerca da ocorrência da aspergilose em âmbito nacional (9).