

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Abril / 2022

Isavuconazol para tratamento de consolidação em pacientes com mucormicose

Brasília – DF

2022

2022 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

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Andressa Braga

Bernardo Tura

Carlos Magliano

Kátia Senna

Marisa Santos

Quenia Dias

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE (CGITS)

Laís Lessa Neiva Pantuzza

Revisão

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CMATS)

Stéfani Sousa Borges

Coordenação

Priscila Gebrim Louly (CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS)

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado (DGITIS/SCTIE/MS)

Vania Cristina Canuto dos Santos (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 população¹.

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 no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1 - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	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; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fatores de risco para mucormicose.....	11
Figura 2 - Esquema de representação da patogênese da Covid-19 associada à mucormicose	14
Figura 3– Fluxograma de Seleção de estudos.....	21
Figura 4- Avaliação do risco de viés segundo a ferramenta ROBINS I para o desfecho: Mortalidade por todas as causas no 42º dia.....	30
Figura 5- Árvore de Decisão.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Preço do medicamento.....	18
Tabela 2 - Apresenta as características demográficas e da linha de base por status de tratamento.	23
Tabela 3 - Características demográficas e de linha de base para análise caso-controle de pacientes com mucormicose..	25
Tabela 4 - Mortalidade por todas as causas até o 42º dia para uma análise caso-controle pareada de pacientes com mucormicose	27
Tabela 5 - Características da linha de base dos pacientes com mucormicose	28
Tabela 6 – Parâmetros de probabilidade usados no modelo	37
Tabela 7 - Parâmetros de custo usados no modelo	38
Tabela 8 - Parâmetro de utilidade usados no modelo.....	39
Tabela 9 - Parâmetros do custo das tecnologias utilizadas no modelo.....	39
Tabela 10 - Resultados da Avaliação Econômica Conduzida	42
Tabela 11 - Estimativa da população de interesse	44
Tabela 12 - Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em diferentes velocidades de difusão	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.	4
Quadro 2 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia	16
Quadro 3 - Estudos registrados no ClinicalTrials.gov para avaliação do Isavuconazol no tratamento da mucormicose	19
Quadro 4 - Pergunta PICO para pergunta de pesquisa.....	19
Quadro 5 - Estratégia de busca nas plataformas consultadas.....	20
Quadro 6 – Avaliação da qualidade da evidência utilizando a ferramenta GRADE.....	34



Quadro 7 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado	35
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Análise de Sensibilidade Determinística (Gráfico em Tornado).....	42
Gráfico 2 - Análise de Sensibilidade Probabilística (Simulação de Monte Carlo)	43
Gráfico 3 - Análise de Custo-Efetividade	44



1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO.....	11
4.1. Aspectos epidemiológicos e clínicos da doença.....	11
4.1.1. Mucormicose e Covid-19	13
4.2. Tratamento recomendado.....	14
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	16
5.1. Contraindicações	17
5.2. Cuidados e Precauções	17
5.3. Eventos adversos	18
5.4. Aspectos regulatórios	18
5.5. Preço proposto para incorporação	18
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
6.1. Evidências Clínicas	22
6.2. Avaliação Crítica das evidências	30
7. Efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia	32
7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia	32
7.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia	33
7.3. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	33
8. Certeza geral das evidências (GRADE).....	34
9. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	35
9.1. Análise de custo-efetividade.....	35
9.1.1. Descrição dos parâmetros usados no modelo	37
9.2. Análise de impacto orçamentário.....	44
10.IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	47
11.RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	47
12.MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	47
13.CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
14.PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	48
15.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	49
16.REFERÊNCIAS	50

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do isavuconazol para pacientes com mucormicose na fase de consolidação do tratamento em substituição à formulação lipídica de anfotericina B demandada pela Secretaria de Vigilância à Saúde (SVS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela parceria entre a Secretaria-Executiva da Conitec e o Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde (NATS) do Instituto Nacional de Cardiologia, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do isavuconazol, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Isavuconazol (Cresemba®)

Indicação: Tratamento da mucormicose

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS).

Introdução: A mucormicose é uma infecção fúngica, rara, invasiva, com alta letalidade e que se manifesta por uma variedade de manifestações clínicas, afetando principalmente pacientes imunocomprometidos, transplantados, portadores de neoplasias hematológicas, com diabetes mellitus, portadores de Covid-19, com sobrecarga de ferro, vítimas de traumas penetrantes e grandes queimaduras. A mucormicose se não tratada pode alcançar até 100% de mortalidade sendo necessária a suspeição precoce da doença e início do tratamento. Durante a segunda onda da pandemia de Covid-19 em 2021, foi observado um aumento expressivo do número de casos de mucormicose associada a infecção por SARS-Cov-2, frequentemente associada ao diabetes descompensado e ao uso indiscriminado de corticosteroides para o manejo da doença. O tratamento da mucormicose consiste em instituição imediata de terapia antifúngica e desbridamento cirúrgico extenso, além de controle da doença de base. A terapia antifúngica para combater a mucormicose é composta por duas fases: fase de indução (ou ataque) que dura em média 4 semanas e a fase de consolidação (ou manutenção). Na fase de indução a formulação lipídica de anfotericina B é o tratamento de escolha. A fase de consolidação se caracteriza por um período de manutenção do tratamento, quando já se atingiu o controle da doença e sua duração média é de 6 meses de tratamento.

Pergunta: O medicamento isavuconazol é eficaz, seguro e custo-efetivo para pacientes com mucormicose na fase de consolidação do tratamento comparado a anfotericina B lipossomal?

Evidências clínicas: Foi realizada busca nas plataformas de busca Medline (PUBMED), EMBASE e Cochrane Library, não sendo identificadas revisões sistemáticas (RS) ou ensaios clínicos randomizados (ECR) que contemplassem a pergunta de pesquisa. Foram incluídos 01 registro multicêntrico cujo objetivo foi avaliar a mortalidade por todas as causas e a segurança de pacientes com mucormicose invasiva ou aspergilose invasiva submetidos à terapia antifúngica sistêmica com isavuconazol ou outros tratamentos antifúngicos, e um estudo braço único, aberto, não randomizado, multicêntrico (estudo VITAL), cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do isavuconazol em comparação com a anfotericina B baseada em uma análise caso-controle histórica. No estudo VITAL, a análise comparativa revelou que a taxa de mortalidade bruta por todas as causas no 42º dia foi similar entre os grupos isavuconazol 7/21 (33%) e anfotericina B 13/33 (39%). Já os resultados do registro demonstraram taxas de mortalidade até o 42º dia entre os participantes que fizeram uso primário do isavuconazol foi 33,3% e dos pacientes submetidos a tratamentos com outros antifúngicos foi de 41,3%.

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-utilidade comparando o uso da Anfotericina B lipossomal com o Isavuconazol na fase de consolidação do tratamento da mucormicose, com um modelo do tipo árvore de decisão, que apresentou RCEI dominante (R\$ -684.494.237,90), sendo a probabilidade de dialisar durante o tratamento com anfotericina B, a variável com maior impacto na análise de sensibilidade determinística. Já na análise probabilística, todos os resultados encontram-se nos quadrantes inferiores, indicando menor custo. A curva de aceitabilidade indica que o comparador é favorável em todos os cenários de disposição a pagar avaliados.

Análise de impacto orçamentário: O impacto incremental com o uso do isavuconazol no tratamento de consolidação do paciente com mucormicose foi de uma economia de no mínimo R\$ 25.135.431,64 no primeiro ano, resultando numa economia entre 350 e 430 milhões de reais em cinco anos.

Recomendações internacionais: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* e *Scottish Medicines Consortium (SMC)* indicam o isavuconazol para o tratamento da mucormicose em situações específicas.

Monitoramento do horizonte tecnológico: não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico da mucormicose.

Considerações finais: O manejo da mucormicose é desafiador, em decorrência do seu perfil devastador e consequente mortalidade elevada. Por ser uma doença rara, ainda existem barreiras quanto a disponibilidade de desenhos de estudos robustos, como os ensaios clínicos randomizados. No contexto deste parecer, mesmo diante das fragilidades



metodológicas apontadas nas evidências incluídas, os resultados sugerem que a tecnologia ainda apresenta desempenho favorável, com taxas de mortalidade similares às da anfotericina B, mas com benefícios adicionais, uma vez que o medicamento é custo-efetivo; promove a desospitalização dos pacientes na fase de consolidação; apresenta pequena frequência de eventos adversos graves e potencialmente, traz significativa economia para o sistema (variando em torno de 350 a 400 milhões de reais em cinco anos).

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 08/2022 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema do isavuconazol para tratamento de pessoas diagnosticadas com todas as formas de mucormicose foi aberta de 13/3/2022 a 28/3/2022 e 13 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente foi feita a partir de definição consensual por parte do grupo de inscritos. No relato, o participante relatou que após contrair a mucormicose fez uso da anfotericina B em conjunto com o isavuconazol, percebendo melhora dos sintomas. Entretanto, o isavuconazol era adquirido por meio de doações no hospital em que faz o tratamento e quando acabou, passou a usar somente a anfotericina B, havendo um retorno da ação da mucormicose.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 107ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 06 de abril de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de isavuconazol para tratamento da fase de consolidação de pacientes diagnosticados com todas as formas de mucormicose. Dentre as justificativas para a recomendação estão: a) Apesar da evidência de efetividade não ser robusta é capaz de atender a demanda em questão; b) A tecnologia é utilizada para o tratamento de uma doença rara com rápida evolução e alta morbimortalidade; c) A adesão do paciente é facilitada por ser um medicamento oral com dose única diária durante a manutenção, permitindo a desospitalização precoce desses pacientes com mucormicose na fase de consolidação, além de ter menos eventos adversos associados a seu uso e não estar relacionada a insuficiência renal, nem a diálise, como ocorre com a anfotericina B, o único tratamento de referência disponível para a fase de consolidação da mucormicose atualmente; d) Tanto a estimativa de custo-efetividade, quanto o impacto orçamentário, apresentam uma economia substancial, sendo em torno de 360 a 430 milhões de reais em cinco anos com a anfotericina B lipossomal e de 129 a 152 milhões de reais em cinco anos com a anfotericina B complexo lipídico; e) O isavuconazol é considerado de fácil implementação, não sendo necessária nenhuma infraestrutura nova para sua incorporação. Portanto, frente ao menor custo e a eficácia semelhante, além de permitir a desospitalização precoce dos pacientes pela sua formulação oral e dose única diária e de não estar associada a eventos adversos importantes, como ocorre com a anfotericina B, os membros do Plenário deliberaram com recomendação favorável à Incorporação. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

O presente relatório de recomendação foi elaborado por demanda da SVS, e se refere à análise crítica das evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Isavuconazol (Cresemba®) para o tratamento de pacientes com mucormicose na fase de consolidação em substituição à formulação lipídica de anfotericina B, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.1. Aspectos epidemiológicos e clínicos da doença

A mucormicose é uma infecção fúngica, rara, invasiva, com alta letalidade e que se manifesta por uma variedade de manifestações clínicas, afetando principalmente pacientes imunocomprometidos, transplantados, portadores de neoplasias hematológicas, com diabetes mellitus, pacientes com sobrecarga de ferro e vítimas de traumas penetrantes ((1)(2). A figura 1 abaixo ilustra os fatores de risco.



Figura 1 - Fatores de risco para mucormicose

Fonte: Reproduzido de Sharma et al:(3)

É causada por 11 gêneros e mais de 25 espécies de fungos filamentosos da ordem dos Mucorales com relato de infecções em humanos, e tem como principais gêneros *Rhizopus spp.* (o mais comum no Brasil), *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.*, *Lichtheimia spp.*, *Apophysomyces spp.*, *Cunninghamella spp.* e *Saksenaea spp.* *Rhizopus arrhizus* é o agente mais comum isolado em todo o mundo (4)(5) (6). Existe controvérsia quanto à terminologia mais apropriada, já que inicialmente o termo mucormicose prevaleceu em uso durante muitos anos e posteriormente foi suplantado por zigomicose onde a nomenclatura foi baseada no filo *zygomycetes* por várias décadas, entretanto atualmente mucormicose voltou a ser o termo mais adequado com base em estudos moleculares.(5,7,8)



Esses fungos são de distribuição universal, e facilmente encontrados em materiais orgânicos em decomposição como frutas e vegetais no solo e em produtos ricos em carboidratos, como os pães. A principal forma de transmissão ocorre por meio da inalação dos esporos, especialmente em pacientes em condições de imunossupressão. De modo mais raro, a infecção pode ocorrer por ingestão de alimentos contaminados; ser desencadeada pela inoculação dos esporos na pele, tecido subcutâneo ou mucosas por trauma, procedimentos médicos ou queimaduras (7).

A mucormicose é uma infecção fúngica mais rara do que outras infecções fúngicas oportunistas como a candidíase e aspergilose. É difícil estimar sua incidência, uma vez que a doença não é de fácil diagnóstico, e o número de casos é provavelmente subestimado. Diagnósticos perdidos ou não relatados constituem barreira adicional para definir e comparar taxas globais da doença. Além disso, é possível observar variação na ocorrência da mucormicose segundo a localização geográfica. (6). No Brasil, não foram encontrados dados epidemiológicos publicados quanto à incidência desta doença, as estimativas são feitas baseadas em casos anuais mediante relatos informais dos centros de referência. Uma revisão de 143 casos de mucormicose notificados na América do Sul entre os anos de 1960 e 2018, identificou 59 casos da doença no Brasil, cuja doença de base mais prevalente foi a diabetes mellitus (4).

Um estudo populacional estimou uma incidência mundial de 1,7 casos por milhão de pessoas/ano, sendo aproximadamente 500 casos por ano nos Estados Unidos (9). Estudos populacionais apontam que na Espanha sua incidência seja em torno de 0,43 por 1.000.000 habitantes (10,11). Na Índia já vinha sendo observado aumento expressivo de casos chegando a 50 casos por 1.000.000 habitantes (6). Com a pandemia esse aumento se intensificou, com relato de mais de 47.000 casos de mucormicose associada à COVID em apenas 3 meses (12).

A doença se manifesta por distintas síndromes clínicas em indivíduos suscetíveis, como a apresentação rino-orbita-cerebral é a forma mais frequente no Brasil, causadas pelos fungos *Rhizopus*, *Mucor* e *Rhizomucor*, além das formas pulmonares, gastrointestinais, cutâneas, amplamente disseminadas e diversas(1,4,7). Na Índia a forma mais comum é a rino-orbita-cerebral, já na Europa a forma mais prevalente é a pulmonar.(13)

A mucormicose apresenta elevada morbidade e mortalidade e se não tratada pode alcançar até 100% de mortalidade em pacientes imunocomprometidos, sendo necessária a suspeição precoce da doença, para início do tratamento, a fim de evitar resultados desastrosos, uma vez que é de difícil diagnóstico. (1,7)

O principal mecanismo de defesa do hospedeiro contra a mucormicose são os fagócitos mononucleares e polimorfonucleares, que destroem os *Mucorales* por meio da geração de metabólitos oxidativos (7). Os fagócitos mononucleares fagocitam e matam os esporos, suprimindo a germinação e subsequente invasão, já os neutrófilos são incapazes de fagocitar as grandes estruturas fúngicas, dessa forma se ligam às hifas e as danificam ao expelir suas enzimas para o espaço extracelular. Pacientes neutropênicos e com fagócitos disfuncionais têm risco maior de desenvolver a doença. Ademais, pacientes com níveis séricos elevados de ferro também apresentam risco elevado de desenvolver a mucormicose, uma vez que o ferro se constitui em fator de crescimento para a maioria dos *Mucorales*, a glicosilação excessiva de proteínas como a transferrina e a ferritina, devido à diabetes mal controlado, resulta na diminuição da afinidade dessas proteínas ao ferro, disponibilizando ferro que favorece o crescimento dos *Mucorales* (1,12). Acidose e

hiperglicemia são reconhecidas como condições que não favorecem a ação dos fagócitos prejudicando sua capacidade quimiotática, eliminando as defesas do hospedeiro, proporcionando também condições ideais para o crescimento do fungo. (14)

A mucormicose é marcada por extensa angioinvasão, com rápida progressão e invasão de vasos sanguíneos resultando em trombose e necrose tecidual alcançando órgãos adjacentes. A angioinvasão é caracterizada frequentemente por resposta inflamatória imunológica limitada. A evolução da doença pode variar progredindo rapidamente dos sintomas ao óbito em poucos dias, ou de forma mais indolente - levando meses até chegar ao óbito.(1,15)

4.1.1.Mucormicose e Covid-19

Durante a segunda onda da pandemia de Covid-19 em 2021, foi observado um aumento expressivo do número de casos de mucormicose, especialmente na Índia se configurando em um grave problema de saúde pública que recebeu atenção mundial. O cenário de mucormicose associada a COVID na Índia foi alarmante devido à alta mortalidade, elevado número de casos e disponibilidade limitada de antifúngicos (12). Foram apontadas como causas o uso excessivo de corticoides e antibióticos para tratamento da COVID-19, a alta incidência de diabetes sem controle glicêmico, e a presença de muitas espécies de esporos mucorales no solo e em ambientes internos como filtros de ar-condicionado, também há relatos de grande número de esporos mucorales no ar e em ambientes hospitalares(16).

Dados atuais sugerem que *Rhizopus arrhizus* é o agente causador predominante da mucormicose associada à Covid na Índia. Aproximadamente 90% dos casos são da forma rino-orbito-cerebral e menos de 10% da forma pulmonar. Esses casos podem ocorrer durante a internação por covid-19 ou após a alta hospitalar(16).

A fisiopatologia da mucormicose associada à covid ainda é pouco estabelecida, entretanto a condição tem sido associada a disfunção endotelial, a endotelite pode viabilizar a entrada do *Mucorales* na corrente sanguínea, desencadeando a doença (12,17). Ademais, sabe-se que o próprio SARS-CoV-2 pode induzir um quadro agudo de diabetes e cetoacidose por danificar células das ilhotas pancreáticas, e pequenos vasos sanguíneos que nutrem as células beta pancreáticas. Além disso, a reação inflamatória profunda na Covid-19 grave, promove o aumento da resistência insulínica, desempenhando papel na indução da hiperglicemia por meio do aumento da secreção de hormônios ligados ao estresse como cortisol. Desse modo, a hiperglicemia e o quadro de cetoacidose podem induzir a disfunção das células fagocíticas levando ao aumento do risco de infecções por *Mucorales*. Em resumo, a diabetes se constitui em fator de risco para Covid-19 e mucormicose, prejudica a imunidade inata inviabilizando a função fagocitária e favorecendo o crescimento e a ação do fungo, entretanto observa-se melhora da resposta a mucormicose após o controle glicêmico (16,18)

O uso excessivo de glicocorticoides em altas doses também se constitui em importante fator predisponente para a mucormicose uma vez que são potentes imunossupressores com vasto alcance nos efeitos da imunidade inata e

adaptativa. Ainda não é bem estabelecida a dose e duração do tratamento com corticoide capaz de elevar o risco para mucormicose. Um consenso atualizado definiu a dose $\geq 0,3$ mg/kg por período ≥ 3 semanas nos últimos 60 dias. (19). Ademais, também merece atenção a administração indiscriminada de medicamentos altamente imunossupressoras, como os inibidores da Janus quinase e interleucina 6 (IL-6) para tratamento da Covid, contribuindo com o surgimento de infecções oportunistas graves, como a mucormicose.(20)

O quadro inflamatório desencadeado pela tempestade de citocinas também implica em alterações no metabolismo do ferro, levando a um quadro de hiperferritinemia; o aumento na disponibilidade de ferro no soro ou tecidos, promove crescimento agressivo de esporos de *Mucorales*. (12)

A figura 2 abaixo ilustra a patogênese da mucormicose associada à Covid-19.

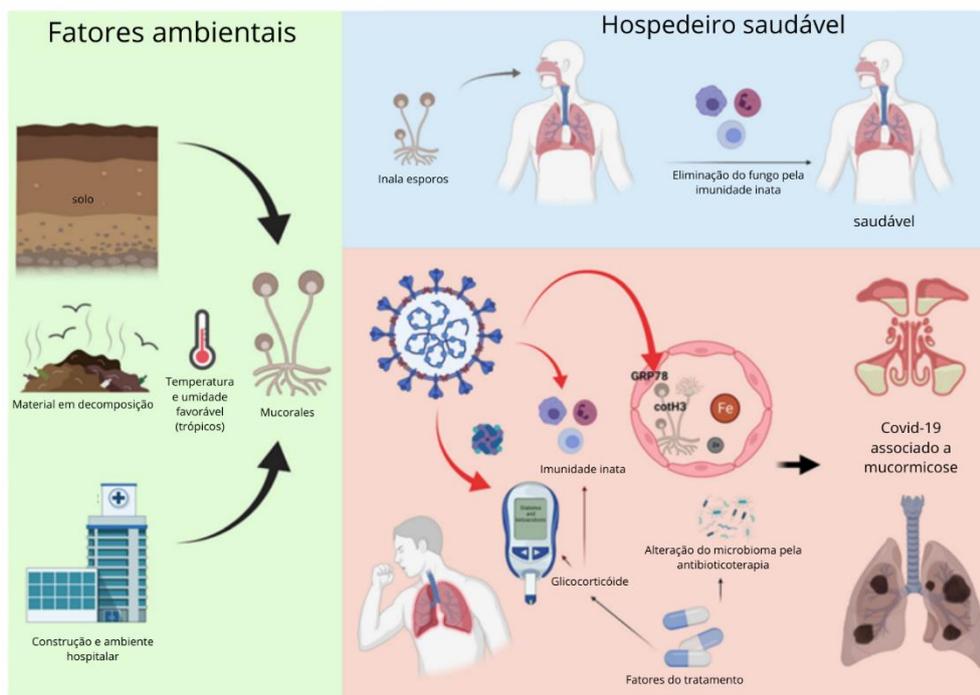


Figura 2 - Esquema de representação da patogênese da Covid-19 associada à mucormicose

Fonte: Reproduzido de Rudramurthy (16)

4.2. Tratamento recomendado

O tratamento da mucormicose consiste em instituição imediata de terapia antifúngica e desbridamento cirúrgico extenso, com margem de segurança sempre que possível e controle da doença de base. Pode ser instituída terapia precoce, até a confirmação da doença por meio de testes de diagnóstico específicos. Mesmo com a instituição dos tratamentos a mortalidade permanece elevada.(1,3,21).

O tratamento cirúrgico é importante para o controle local da mucormicose, a cirurgia pode variar com a forma clínica e a localização, entretanto, vale lembrar que muitos pacientes não apresentam condições clínicas ideais para se



submeter ao desbridamento cirúrgico no momento do diagnóstico da mucormicose. Quando operados, os pacientes devem ser acompanhados de perto a fim de identificar o surgimento de novas áreas de necrose. Casos de recorrência indicam a necessidade de novos desbridamentos. A ressecção completa pode trazer impactos na sobrevida e lesões mutilantes.(16,22).

O período ideal de tratamento ainda não é totalmente estabelecido, entretanto recomendações da ECMM (Confederação Europeia de Micologia Médica) e ESCMID (Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas) sugerem a instituição de terapia antifúngica contínua até que a doença tenha sido totalmente resolvida com base em avaliações clínicas e de imagem (23). A terapia antifúngica para combater a mucormicose é composta por duas fases: fase de indução (ou ataque) que dura em média 4 semanas e a fase de consolidação (ou manutenção). Na fase de indução a formulação lipídica de anfotericina B é o tratamento de escolha, a maior experiência na literatura está na utilização da formulação lipossomal, sendo recomendada na dose diária de 5 mg/kg em infusão por 2 a 3 horas. Em casos mais graves, com comprometimento do sistema nervoso central, a dose pode aumentar para até 10 mg/kg, para controle da infecção. O uso da anfotericina B desoxicolato tem sido desencorajado pelo risco potencial de nefrotoxicidade. (16)

A fase de consolidação se caracteriza por um período de manutenção do tratamento, quando já se atingiu o controle da doença, sua duração pode variar de 3 a 12 meses, com uma média de 6 meses de tratamento. Nessa fase, apesar de ser possível continuar o tratamento com a anfotericina B, o isavuconazol é o tratamento de escolha e requer inicialmente doses de ataque nas primeiras 48 horas, com 200 mg de isavuconazol oral ou venoso (equivalente a 372 mg do pró-fármaco sulfato de isavuconazônio) administrado a cada 8 horas, seguido da dose de 200 mg diária, começando 12 a 24 horas após a última dose de ataque (16,24).

Posaconazol e isavuconazol podem ser administrados como terapia de descalonamento para os pacientes que responderam a anfotericina B, e tem como vantagem a mudança para a formulação oral, permitindo a desospitalização, e ainda podem ser usados como terapia de resgate para pacientes intolerantes ou que não responderam ao tratamento com anfotericina B. Isavuconazol e posaconazol, dentre os derivados azólicos, são efetivos contra *Mucorales*, entretanto o isavuconazol tem vantagens adicionais, tais como: menor incidência de eventos adversos, ausência de necessidade de monitoramento sérico, além de permitir a desospitalização como mencionado acima. A mucormicose frequentemente tem uma rápida progressão, o tratamento é multimodal, portanto, a terapia antifúngica isolada, geralmente se torna insuficiente para o controle da infecção. (16). O posaconazol no Brasil não é registrado para mucormicose.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O isavuconazol é um medicamento antifúngico, um novo agente azólico com amplo espectro de atividade contra leveduras e fungos, incluindo os da ordem do *Mucorales*. É indicado para o tratamento da mucormicose e aspergilose invasiva. A administração do sulfato de isavuconazônio, pró-droga disponível na dose de 372 mg em apresentação endovenosa, se transforma na substância ativa isavuconazol, correspondente a 200 mg, já a apresentação oral consiste em cápsulas com 186 mg de sulfato de isavuconazônio, que corresponde a 100 mg de isavuconazol.

Seu efeito fungicida se baseia no bloqueio da síntese do ergosterol, componente fundamental da membrana celular fúngica através da inibição da enzima 14-alfa-lanosterol demetilase, dependente do citocromo P-450, responsável pela conversão do lanosterol em ergosterol, resultando em acumulação tóxica de esteróis e morte.

A posologia recomendada, tanto na formulação oral, quanto na venosa, consiste na dose de ataque com 600 mg de isavuconazol, sendo administrado 200 mg a cada 8 horas por 2 dias, seguidos da fase de consolidação com a dose diária de 200 mg até atingir a resposta terapêutica. Devido a elevada biodisponibilidade oral (98%), a mudança da administração endovenosa para a administração oral é apropriada assim que for clinicamente indicada.

Quadro 2 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Isavuconazol (sulfato de isavuconazônio)
Nome comercial	Cresemba®
Apresentação	Disponível em cápsulas de 100 g de Isavuconazol (sob a forma de 186mg de sulfato de isavuconazônio) e frasco com 200mg de pó liofilizado para infusão (contendo 372,6 mg de sulfato de isavuconazônio).
Detentor do registro	United Medical
Fabricante	Fabricado por: Basilea Pharmaceutica International Importado por: Astellas United Medical Ltda
Registro Anvisa	Nº 125760030 – válido até 10/2024



Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da mucormicose e aspergilose invasiva.
Indicação proposta	Tratamento da aspergilose invasiva causada por um fungo do grupo do <i>Aspergillus</i> e tratamento da mucormicose causada por um fungo pertencente ao grupo <i>Morales</i> , durante a fase de consolidação.
Posologia e Forma de Administração	Dose de indução - após reconstituição e diluição, é administrado 200 mg de Isavuconazol a cada 8 horas, durante as primeiras 48 horas, totalizando 6 administrações. Dose de manutenção - 200 mg de Isavuconazol uma vez por dia, começando 12 a 24 horas após a última dose de indução. Formas de administração: oral e endovenosa. A duração da terapia deve ser determinada pela resposta clínica.
Patente	BR 11 2015 002526 9 A2 vigente até 2026*

Fonte: Bula da Anvisa / *busca.inpi.gov.br

5.1. Contraindicações

Contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao isavuconazol; em pacientes com síndrome do QT curto familiar; contraindicada a coadministração com inibidores potentes do CYP3A4, como cetoconazol ou ritonavir em altas doses (>200 mg a cada 12 horas), por aumentarem significativamente a concentração plasmática de isavuconazol, assim como é contraindicada a coadministração com fortes indutores do CYP3A4, como a rifampicina, carbamazepina ou ação prolongada de barbitúricos porque podem reduzir significativamente a concentração plasmática do isavuconazol.

5.2. Cuidados e Precauções

Devem ser tomadas precauções ao prescrever isavuconazol a pacientes com hipersensibilidade a outros agentes antifúngicos azólicos. A hipersensibilidade ao isavuconazol pode resultar em reações adversas, tais como: hipotensão, falência respiratória, dispneia, erupção medicamentosa, prurido e erupção cutânea. É necessária precaução ao prescrever isavuconazol a pacientes que façam uso de outros medicamentos conhecidos por diminuir o intervalo QT, como a rufinamida. Reações relacionadas à infusão incluem hipotensão, dispneia, calafrios, tontura, parestesia e hipoestesia. Não é necessário ajuste da dose para idosos, embora a experiência clínica com essa população seja limitada; não é necessário ajuste da dose para pacientes com comprometimento renal. Pode ocorrer toxicidade embrio-fetal e não é recomendado seu uso na gestação ou na lactação.(25) Na forma de administração endovenosa, a estabilidade em uso após a reconstituição e diluição foi demonstrada durante 24 horas entre 2°C e 8°C, ou 6 horas à temperatura ambiente.

5.3. Eventos adversos

Compõem os eventos adversos as desordens gastrointestinais; reações adversas hepáticas; reações relacionadas à infusão; reações de hipersensibilidade; toxicidade embrionária-fetal; reações cutâneas graves, tais como a síndrome de Stevens-Johnson.

5.4. Aspectos regulatórios

O isavuconazol foi autorizado pela agência americana *Food and Drugs Administration* (FDA) em março de 2015 para pacientes com idade igual ou superior a 18 anos no tratamento de aspergilose invasiva e mucormicose invasiva. isavuconazol tem uso aprovado em mais de 60 países. A indústria farmacêutica Basilea recebeu autorização para introdução do isavuconazol no mercado europeu em 15 de outubro de 2015 pela *European Medicines Agency* (EMA), sendo designada como droga órfã para o tratamento de mucormicose e aspergilose invasiva em adultos intolerantes a Anfotericina B.(26)

Nos Estados Unidos, Europa e Austrália, isavuconazol obteve a designação de medicamento órfão (ODD) para indicações aprovadas. Basilea assinou vários acordos de licenciamento e distribuição de isavuconazol, cobrindo os Estados Unidos, Europa, China, Japão, América Latina, Ásia-Pacífico, Oriente Médio e Norte da África, Canadá, Rússia, Turquia e Israel. No Brasil, o isavuconazol recebeu o registro da ANVISA² em outubro de 2019.

5.5. Preço proposto para incorporação

Tabela 1 - Preço do medicamento

Apresentação	PMVG 18%*
Isavuconazol (14 comprimidos de 100 mg)	R\$ 3535,20

*Lista de preço máximo de venda ao governo com ICMS 18%). Acesso em 04/04/2022.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança do medicamento isavuconazol no tratamento de pacientes com mucormicose foi realizada em duas etapas. Na primeira, realizou-se busca no ClinicalTrials.gov a fim de identificar ensaios clínicos concluídos ou em desenvolvimento para a avaliação da eficácia, segurança e efetividade do isavuconazol no tratamento da mucormicose. Na segunda etapa foi realizada busca em bases de dados de literatura a fim de identificar

² Informações técnicas/Cresemba® (sulfato de isavuconazônio): Novo Registro. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13>

publicações sobre os resultados dos estudos identificados na etapa 1, além de outros desenhos de estudo, uma vez que se trata de doença rara, com pequena probabilidade de se identificar ensaios clínicos randomizados.

A busca no ClinicalTrials.gov foi realizada em 25 de janeiro de 2022 com os termos “Isavuconazol”, “sulfato de isavuconazônio”, “BAL8557” e “AK1820”. Foram identificados 4 estudos, sendo apenas 01 concluído envolvendo vários tipos de doenças fúngicas invasivas, tratadas com Isavuconazol em pacientes adultos japoneses, cujos resultados ainda não foram publicados (Quadro 3).

Quadro 3 - Estudos registrados no ClinicalTrials.gov para avaliação do Isavuconazol no tratamento da mucormicose

Registro e país	Fase	Intervenção e comparador	População (N estimado)	Status
Tratamento de mucormicose ou aspergilose				
NCT04550936	Estudo observacional	Isavuconazol	Pacientes adultos ≥ 18 anos que receberam Isavuconazol para o tratamento de aspergilose invasiva ou mucormicose em ambiente hospitalar em cinco países europeus (França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido). (n=600)	Recrutando
NCT03816176	Fase 2	Sulfato de isavuconazônio	Pacientes pediátricos (n=30)	Recrutando
NCT04744454	Fase 4 (pós-comercialização)	Isavuconazol	Pacientes adultos (≥ 19 anos) com diagnóstico de aspergilose ou mucormicose invasiva na Coreia (n=600).	Recrutando
NCT03471988	Fase 3	Sulfato de isavuconazônio e voriconazol	Pacientes adultos (≥ 20 anos) japoneses com micoses profundas (aspergilose invasiva, aspergilose pulmonar crônica, mucormicose, criptococose)	Concluído

Foi formulada pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme apresentado no Quadro 4. Foram incluídos 01 estudo observacional com análise caso-controle (comparador histórico), e 01 registro multicêntrico.

Quadro 4 - Pergunta PICO para pergunta de pesquisa.

População	Pacientes com diagnóstico ou suspeita de mucormicose
Intervenção	Isavuconazol
Comparador	Anfotericina B lipossomal
Desfechos	Sucesso terapêutico e óbito

Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas amplas nas bases de dados Medline, Embase e *Cochrane library*. A busca foi realizada em 24 de janeiro de 2022 e atualizada em 21 de março de 2022 e as estratégias de busca estão apresentadas no quadro 5. A triagem dos estudos foi realizada por meio do *software* Rayyan (27) por dois investigadores independentes e as divergências resolvidas por um terceiro revisor.

Quadro 5 - Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Embase	(isavuconazonium:ab,ti OR 'isavuconazole'/exp OR isavuconazole) AND (mucormycosis:ab,ti OR 'mucormycosis'/exp)	434
Medline (via Pubmed)	(((((isavuconazole[Supplementary Concept]) OR (isavuconazole[Title/Abstract])) OR (BAL8557[Title/Abstract])) OR (BAL8557[Title/Abstract])) OR (BAL-8557[Title/Abstract])) OR (isavuconazonium sulfate[Title/Abstract])) OR (Cresemba[Title/Abstract])) AND ((((((mucormycosis[MeSH Terms]) OR (Mucormycosis[Title/Abstract])) OR (Mucormycoses[Title/Abstract])) OR (Mucormycose[Title/Abstract])) OR (Mucorales Infection[Title/Abstract])) OR (Mucorales Infections[Title/Abstract])) OR (Infection, Mucorales[Title/Abstract]))	174
Cochrane Library	mucormycosis [MeSH descriptor] OR (Mucorales Infections; Infection, Mucorales; Mucorales Infection; Mucormycoses; Mucormycose):ti, ab, kw AND isavuconazole OR cresemba	7
Total de referências selecionadas (estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas)		615

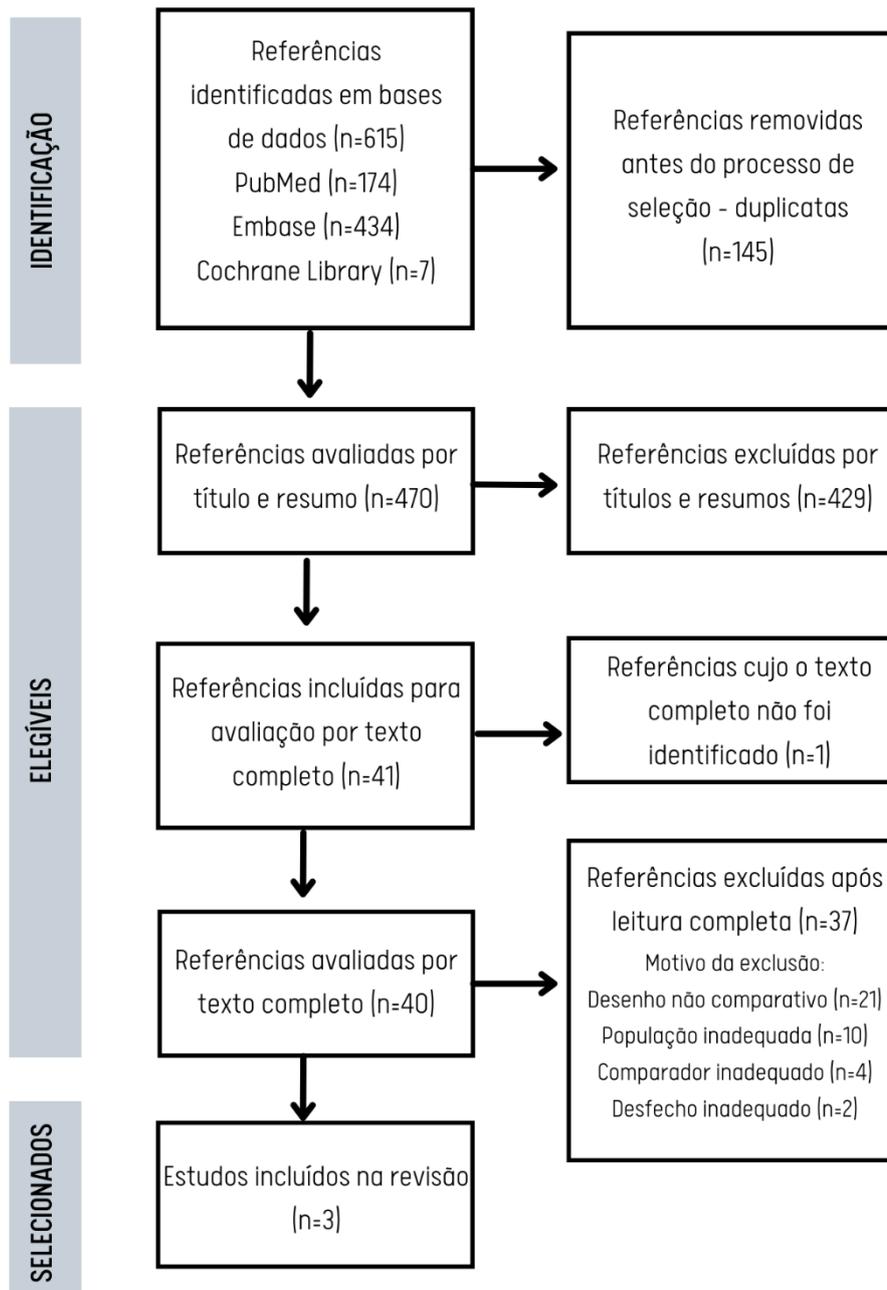


Figura 3– Fluxograma de Seleção de estudos

6.1. Evidências Clínicas

Marty, 2016 - Estudo Vital (28)

Foi realizado um estudo de braço único, aberto, não randomizado, conduzido em 34 centros, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do Isavuconazol em pacientes com doenças fúngicas invasivas raras, dentre elas a mucormicose, comparando com a anfotericina B baseado em uma análise caso-controle histórica.

Os pacientes foram selecionados no período compreendido entre abril de 2008 a junho de 2013, o estudo incluiu pacientes com idade ≥ 18 anos, peso ≥ 40 kg, intervalo QT corrigido menor que 500 ms, ausência de doença hepática grave e sem tratamento concomitante com fortes inibidores ou indutores da enzima citocromo P450. Para fins de tratamento, o estudo pré-especificou categorias de mucormicose, sendo classificada como mucormicose primária os pacientes submetidos à tratamento prévio com outros antifúngicos sistêmicos por período ≤ 4 dias; pacientes intolerantes e refratários ao uso de outros tratamentos antifúngicos sistêmicos formaram as outras 2 categorias.

Um comitê de dados independente foi estabelecido para confirmação do diagnóstico de mucormicose com base nos critérios da *European Organization Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group Criteria (2008) (29)* que trazem definições padrão para infecções fúngicas invasivas para a pesquisa clínica e para a epidemiologia; as definições atribuíram 3 níveis de probabilidade ao diagnóstico de infecção fúngica invasivas, a saber: infecções "comprovadas", "prováveis" e "possíveis". A infecção comprovada exigia a confirmação da presença da espécie fúngica causadora da mucormicose por meio de análise histopatológica ou cultura do tecido doente; ao contrário as infecções prováveis e possíveis dependiam da avaliação dos seguintes elementos do paciente: um fator do hospedeiro identificando o risco do paciente com base em sinais e sintomas clínicos consistentes com a doença suspeita; evidência micológica composta por cultura e microscopia e a realização de testes indiretos para detecção de antígenos.

Uma amostra de 149 pacientes foi avaliada para elegibilidade, sendo selecionados e incluídos no estudo 37 pacientes, os quais foram identificados 21 pacientes para tratamento primário com Isavuconazol; 11 pacientes com doença refratária e 5 pacientes receberam Isavuconazol por intolerância aos outros tratamentos antifúngicos. Os pacientes receberam 372 mg de sulfato de isavuconazônio (correspondente a 200 mg de Isavuconazol) em regime endovenoso ou 186 mg de sulfato de isavuconazônio (correspondente a 100 mg de Isavuconazol) em regime oral, de acordo com o protocolo pré-determinado pela instituição, a cada 8h durante 2 dias, seguidos da dose de 200 mg diariamente até o final do tratamento, determinado por sucesso ou falha terapêutica. A tabela 2 abaixo apresenta as características demográficas e de linha de base dos 37 pacientes incluídos no estudo que foram submetidos ao isavuconazol como tratamento primário; por refratariedade e por intolerância a outros antifúngicos.

Tabela 2 - Apresenta as características demográficas e da linha de base por status de tratamento.

	Grupo de tratamento primário (N=21)	Grupo refratário (N=11)	Intolerante a outro grupo de antifúngicos (N=5)	Total (N=37)
Mediana idade, anos (IQR)	51 (46-57)	50 (28-54)	42 (25-51)	50 (41-57)
Sexo				
Homens	17 (81%)	8 (73%)	5 (100%)	30 (81%)
Mulheres	4 (19%)	3 (27%)	0	7 (19%)
Raça				
Branco	12 (57%)	10 (91%)	3 (60%)	25 (68%)
Preto	1 (5%)	1 (9%)	2 (40%)	4 (11%)
Asiático	8 (38%)	0	0	8 (22%)
Fatores de risco na linha de base*				
Malignidade hematológica	11 (52%)	7 (64%)	4 (80%)	22 (59%)
HSCT alogênico	4 (19%)	4 (36%)	5 (100%)	13 (35%)
Transplante de órgãos sólidos	1 (5%)	2 (18%)	0	3 (8%)
Diabetes	4 (19%)	0	0	4 (11%)
Doença maligna ativa	11 (52%)	6 (55%)	1 (20%)	18 (49%)
Neutropenia no diagnóstico	4 (19%)	5 (45%)	1 (20%)	10 (27%)
Uso de glicocorticoides	5 (24%)	3 (27%)	2 (40%)	10 (27%)
Uso de imunossupressores de células T	7 (33%)	6 (55%)	5 (100%)	18 (49%)
Disfunção renal**	6 (29%)	3 (27%)	2 (40%)	11 (30%)
Patógeno de linha de base				
Moldes de mucorales***	6 (29%)	5 (45%)	2 (40%)	13 (35%)
<i>Rhizopus arizae</i>	4 (19%)	3 (27%)	0	7 (19%)
<i>Mucor spp</i>	6 (29%)	0	0	6 (16%)
<i>Rhizomucor spp</i>	2 (10%)	2 (18%)	1 (20%)	5 (14%)
<i>Rhizopus spp</i>	0	1 (9%)	1 (20%)	2 (5%)
<i>Lichtheimia corymbifera</i>	2 (10%)	0	0	2 (5%)
<i>Actinomicor elegans</i>	1 (5%)	0	0	1 (3%)
<i>Cunninghamella spp</i>	0	0	1 (20%)	1 (3%)
Localização da mucormicose				
Pulmonar	1 (5%)	5 (45%)	4 (80%)	10 (27%)
Pulmonar e outros órgãos	8 (38%)	3 (27%)	1 (20%)	12 (32%)
Doença não pulmonar	12 (57%)	3 (27%)	0	15 (41%)
Doença disseminada****	8 (38%)	2 (18%)	1 (20%)	11 (30%)
Mediana de dias de tratamento (IQR)	102 (27-180)	33 (18-87)	85 (28-132)	84 (19-179)

Fonte: Adaptado Marty, 2016

Os pacientes foram avaliados nos dias 1, 2, 3, 7, 14, 28, 42 e 84 e mensalmente caso houvesse necessidade de tratamento para além do 84º dia. O grupo comparador do estudo foi formado por participantes do registro global *FungiScope* (*Global Emerging Fungal Infection Registry*) (30) um registro internacional que coleta dados de pacientes com doenças fúngicas invasivas raras, por meio de um formulário eletrônico na web, disponível em www.fungiscope.net, onde foram selecionados pacientes que receberam anfotericina B para tratamento primário de mucormicose comprovada ou



provável. Dos 37 pacientes com mucormicose incluídos, 32 tiveram diagnóstico confirmado por exame histopatológico e 5 tinham diagnóstico provável.

Foram incluídos 33 participantes de 17 centros e pareados com 21 pacientes que receberam Isavuconazol para tratamento primário. Os procedimentos do estudo para comparação dos dados de eficácia entre os grupos consistiram em análise caso-controle pareada, onde cada paciente do grupo do Isavuconazol foi pareado com até 3 pacientes que usaram anfotericina B como tratamento primário. O pareamento foi baseado em 3 covariáveis: doença grave com acometimento do sistema nervoso central ou doença disseminada; presença de neoplasia hematológica como doença de base e realização de desbridamento cirúrgico nos 7 primeiros dias do início do tratamento antifúngico. Quando não era possível realizar o pareamento entre os dois grupos segundo os 3 critérios apresentados, a correspondência foi baseada nos dois primeiros critérios.

A tabela 3 abaixo apresenta as características demográficas e de linha de base do grupo do isavuconazol e anfotericina B. Ao analisar na tabela as covariáveis correspondentes é possível observar uma proporção similar entre casos e controles quanto ao tratamento cirúrgico e a presença de neoplasias hematológicas como doença de base, entretanto foi observado um aumento na proporção de casos de gravidade da doença no grupo do Isavuconazol 12 (57%) em comparação com o grupo controle 13 (39%). Quanto a desordem subjacente, o uso de imunossupressores também foi maior no grupo de pacientes submetidos ao Isavuconazol 9 (43%) comparado ao grupo controle 9 (27%), assim como quanto à confirmação diagnóstica houve uma proporção maior de casos de doença fúngica invasiva comprovada entre os casos 18 (86%) em comparação com os controles 20 (61%). Por outro lado, quanto a localização da doença a mucormicose pulmonar ocorreu com menor frequência no grupo do isavuconazol 1(5%) do que no grupo controle 10 (30%).

O tratamento mais comum entre os pacientes do grupo controle foi a anfotericina B lipossomal, administrada em 22 (67%) pacientes. Doze (36%) dos 33 pacientes do grupo controle mudaram o tratamento para posaconazol após uso da anfotericina B. A mediana de tratamento com anfotericina B foi de 18 dias e a duração média geral do tratamento com anfotericina B seguida de posaconazol foi de 34 dias. O registro incluiu pacientes que receberam anfotericina B desoxicolato, complexo lipídico ou lipossomal.

Tabela 3 - Características demográficas e de linha de base para análise caso-control de pacientes com mucormicose

	Isavuconazol	Anfotericina B
Número de Pacientes	21	33
Ano de diagnóstico	2008-13	2005-13
Média de idade, anos (IQR)	51 (46-57)	57 (49-65)
Sexo		
Homem	17 (81%)	22 (67%)
Mulher	4 (19%)	11 (33%)
Raça		
Branco	12 (57%)	31 (94%)
Asiático	8 (18%)	2 (6%)
Preto	1 (5%)	0
Peso médio, Kg (IQR)	81 (53-91)	70 (58-80)
Desordem subjacente		
Uso de imunossupressores	9 (43%)	9 (27%)
Neutropenia basal	4 (19%)	8 (24%)
Diabetes	4 (19%)	6 (18%)
HSCT	4 (19%)	5 (15%)
Tratamento GVHD	4 (19%)	3 (9%)
Transplante de órgão sólido	1 (5%)	3 (9%)
Confirmação diagnóstica		
Confirmado	18 (86%)	20 (61%)
Provável	3 (14%)	13 (39%)
Patógeno		
<i>Actinomyces spp</i>	1 (5%)	0
<i>Lichtheimia spp</i>	2 (10%)	6 (18%)
<i>Mucor spp</i>	6 (29%)	5 (15%)
<i>Moldes de mucorales</i>	6 (29%)	7 (21%)
<i>Rhizomyces spp</i>	2 (10%)	2 (6%)
<i>Rhizopus spp</i>	4 (19%)	13 (39%)
Localização da doença		
Pulmonar	1 (5%)	10 (30%)
Pulmonar e outros órgãos	8 (38%)	7 (21%)
Não pulmonar	12 (57%)	16 (48%)
Locais não pulmonares		
Seios paranasais	13 (62%)	11 (33%)
SNC	6 (29%)	8 (24%)
Orbital	7 (33%)	4 (12%)
Ossos	4 (19%)	5 (15%)
Tecidos moles profundos	1 (5%)	6 (18%)
Trato gastrointestinal	2 (10%)	5 (15%)
Pele	2 (10%)	5 (15%)
Outros	7 (33%)	9 (27%)
Doença disseminada	8 (38%)	8 (24%)
Covariável correspondente		
Malignidade hematológica	11 (52%)	18 (55%)
Gravidade da doença	12 (57%)	13 (39%)
Tratamento cirúrgico	9 (43%)	13 (39%)
Tratamento primário		
Isavuconazol	21 (100%)	0
Desoxicolato anfotericina B	0	7 (21%)
Anfotericina B lipossomal	0	22 (67%)
Anfotericina B complexo lipídico	0	4 (12%)
Mediana de dose diária, mg (intervalo)		
Isavuconazol	200*	---
Desoxicolato anfotericina B	---	70 (50-80)

Anfotericina B lipossomal	---	350 (20-1000)
Anfotericina B complexo lipídico	---	325 (250-350)
Mediana da duração de tratamento, dias (IQR)		
Isavuconazol	102 (27-180)**	---
Anfotericina B	---	18 (13-34)
Anfotericina B seguido de posaconazol	---	34 (14-111)

Fonte: Adaptado Marty, 2016

Os dados são n (%) salvo indicação em contrário. Tratamento primário com casos tratados com Isavuconazol (VITAL) versus controles tratados com anfotericina B (FungiScope). TCTH=transplante de células-tronco hematopoiéticas. GVHD=doença do enxerto versus hospedeiro. *Outros locais incluem fígado, baço, rins, sistema biliar e outros órgãos. As proporções de covariáveis de correspondência variaram entre os casos e controles porque a proporção de correspondência variou por caso. Envolvimento do SNC ou doença disseminada (definida como doença envolvendo > 1 órgão não contíguo), ou ambos. Ressecção ou desbridamento no local da infecção no início do tratamento (DP 7 dias). 12 controles FungiScope receberam posaconazol após anfotericina B como tratamento contínuo; sete pacientes iniciaram o tratamento com posaconazol antes do dia 42. *Nenhum intervalo relatado porque todos os pacientes receberam a mesma dose por protocolo. **Quatro pacientes tiveram uma duração de tratamento com Isavuconazol superior a 180 dias.

O desfecho primário avaliado foi a resposta global no 42º dia avaliada pelo comitê independente de revisão. Os desfechos secundários avaliados foram: avaliação global, clínica, radiológica e micológica no 42º, 84º dia e ao final do tratamento, assim como a mortalidade por todas as causas no 42º e 84º dia. Os desfechos foram classificados pelo comitê revisor como **sucesso do tratamento** definido como resposta completa - quando ocorre a resolução de todos os sintomas clínicos e achados referentes à doença fúngica invasiva, resolução de anormalidades radiológicas ($\geq 90\%$ resposta radiológica ou a julgamento do comitê) e erradicação documentada ou presumida; ou resposta parcial - definida pela resolução de alguns sintomas clínicos e achados físicos relacionados à doença fúngica; melhora das anormalidades radiológicas ($\geq 25\%$ de resposta radiológica no 42º dia ou $\geq 50\%$ de resposta radiológica no 84º dia ou a julgamento do comitê revisor); e erradicação presumida ou documentada; **falha do tratamento** definida como doença estável, progressão da doença ou óbito. Pacientes que morreram antes do 42º dia foram considerados como falha do tratamento.

Quanto ao desfecho de resposta global no 42º dia do total de 37 pacientes do grupo do isavuconazol, quatro (11%) tiveram resposta parcial, destes 3 receberam Isavuconazol como tratamento primário e um paciente recebeu por refratariedade ao tratamento. A doença fúngica invasiva estabilizou em 16 (43%) dos 37 pacientes, um paciente (3%) teve progressão da doença fúngica invasiva, 3 (8%) perda de seguimento e 13 pacientes (35%) foram a óbito, deste total o comitê de revisão de dados atribuiu 8 (22%) óbitos a progressão da doença fúngica invasiva. A mortalidade por todas as causas até o 42º dia e 84º dia para os pacientes tratados com isavuconazol foram de 33% e 43% respectivamente.

Trinta e cinco pacientes (95%) tiveram um ou mais eventos adversos durante o tratamento com Isavuconazol, dos quais 28 (76%) foram considerados eventos adversos graves, sendo os eventos mais prevalentes a pneumonia e o choque séptico, ambos ocorreram em 3 casos. Entretanto, apenas seis pacientes (16%) descontinuaram o tratamento por eventos adversos, as causas foram: progressão da doença de base ou recaída (02); lesão hepática (02); bacteremia por E. coli (01) e náusea (01). Dentre os 37 pacientes que fizeram uso de Isavuconazol, 24 pacientes descontinuaram o tratamento e os motivos foram: óbito (30%); eventos adversos (16%); não conformidade (11%); resposta insuficiente ao tratamento (5%) e decisão do investigador (3%).

Na análise comparativa reproduzida na tabela 4 abaixo, observa-se que a mortalidade bruta por todas as causas foi similar entre os grupos Isavuconazol (33%) e anfotericina B (39%), entretanto quando avaliada a mortalidade bruta por covariáveis correspondentes, no subgrupo do tratamento cirúrgico, as mortes foram 44% no grupo do Isavuconazol comparado a 23% do controle.

Tabela 4 - Mortalidade por todas as causas até o 42º dia para uma análise caso-controle pareada de pacientes com mucormicose

	ISAVUCONAZOL	ANFOTERICINA B	VALOR DE P
Mortalidade bruta por todas as causas, n/n (%; IC 95%)*	7/21(33%; 14.6-57)	13/33(39%; 22,9-57,9)	0,775
Mortalidade ponderada por todas as causas (%;† IC 95%)*	33%; 13·2–53·5	41%; 20·2–62·3	0,595
	p=0·595§		
Mortalidade bruta por covariáveis correspondentes, n/n (%)			
Neoplasia hematológica	5/11(45%)	7/18 (39%)	NA
Gravidade da doença¶	6/12 (50%)	8/13(62%)	NA
Tratamento cirúrgico	4/9 (44%)	3/13 (23%)	NA

*IC 95% são baseados em uma distribuição binomial exata (bruto) ou aproximação normal (ponderada). † Calculado a partir de O teste exato de Fisher. ‡Os pesos foram aplicados de acordo com a razão do número de controles pareados para cada caso. §Calculado a partir de um teste de χ^2 . ¶ Envolvimento do SNC ou doença disseminada (definida como doença envolvendo > 1 órgão). || Ressecção ou desbridamento no local da infecção no início do tratamento (DP 7 dias).

Fonte: Reproduzido do estudo VITAL

Thompson 2021 (31)

Trata-se de um registro multicêntrico, conduzido em 33 centros dos EUA, que incluiu 204 pacientes e seu objetivo foi determinar a mortalidade por todas as causas e a segurança entre pacientes com mucormicose invasiva (MI) ou aspergilose invasiva *non-fumigatus* (AI-nf), (*A. fumigatus* é o agente mais comum das várias formas de manifestação da aspergilose, nesse estudo, foram incluídas todas as outras espécies causadoras de aspergilose, exceto a *fumigatus*) submetidos à terapia antifúngica sistêmica com Isavuconazol ou outros tratamentos antifúngicos. Foram incluídos pacientes com idade ≥ 18 anos, em uso de terapia antifúngica para tratamento de mucormicose ou aspergilose invasiva comprovada ou provável de acordo com os critérios do EORT/MSG de 2008 (29), no período entre janeiro de 2016 e novembro de 2018.

Foi permitida a inclusão de pacientes com múltiplos patógenos fúngicos desde que a hierarquia para categorização de mucormicose e aspergilose invasiva estivessem presentes. Foram excluídos: pacientes que receberam somente tratamento cirúrgico para MI ou AI-nf; que tivessem participado previamente desse registro ou pacientes que receberam tratamento experimental para doença fúngica invasiva 30 dias antes do início da terapia antifúngica sistêmica.

Os pacientes foram tratados de acordo com a prática clínica local e para análise foram divididos em 3 grupos de acordo com a terapia antifúngica sistêmica utilizada, do seguinte modo: 'ISAVUSULF primário', 'ISAVUSULF não primário',

e 'outras terapias antifúngicas (AFT)'. Foram incluídos no grupo 'ISAVUSULF primário': pacientes que receberam Isavuconazol como terapia antifúngica inicial administrada para MI ou AI, em monoterapia ou em associação a outro antifúngico sistêmico; pacientes que receberam outro antifúngico por período ≤ 4 dias até 7 dias antes do início do tratamento com Isavuconazol e pacientes que receberam apenas um tratamento antifúngico, mas morreram até 7 dias após o início do tratamento. No grupo 'ISAVUSULF não primário' foram incluídos: pacientes que receberam terapia inicial com outro antifúngico sistêmico (como monoterapia ou combinado com outro antifúngico sistêmico) e por razões de intolerância a outros antifúngicos, infecção refratária, ou descalonamento para terapia oral, recebeu pelo menos uma dose de Isavuconazol. E por fim, o grupo 'outras terapias antifúngicas (AFT)' incluiu pacientes que receberam somente outros antifúngicos como terapia primária (em monoterapia ou associado a outro antifúngico); entretanto foram incluídos neste grupo pacientes que receberam Isavuconazol como profilaxia ou terapia empírica por menos de 4 dias. Em síntese, dos 204 pacientes registrados, 104 fizeram uso de Isavuconazol como terapia primária e não primária e 100 pacientes fizeram uso de outros tratamentos antifúngicos.

O conjunto de análise completa dos dados de pacientes com mucormicose foi formado por 108 pacientes. Foi possível observar nas características da linha de base, que o grupo submetido ao tratamento primário com Isavuconazol (grupo 'ISAVUSULF primário') para mucormicose teve maior proporção de pacientes com transplante alogênico de medula óssea, neutropenia, neoplasias hematológicas, em comparação com os outros dois grupos. Também houve uma alta proporção de pacientes imunossuprimidos no estudo, dos quais 59,5% dos pacientes com mucormicose submetidos ao tratamento primário com ISAVUSULF fizeram uso de corticosteroides e 45,2% uso de imunossuppressores de células T, conforme observado na tabela 5 das características da linha de base abaixo.

Tabela 5 - Características da linha de base dos pacientes com mucormicose

Características	Mucormicose invasiva			
	ISAVUSULF primário ^a (n=42)	ISAVUSULF não-primário ^b (n=20)	Outros AFT ^c (n=46)	Total (n=108)
Sexo masculino – n ^o (%)	55.8 (14.8)	54.4 (15.9)	52.3 (15.6)	54.0 (15.3)
Idade média (SD) – anos	26 (61.9)	14 (70.0)	23 (50.0)	63 (58.3)
eGFR < 60ml/min/1.73m ²	16 (38.1)	4 (20.0)	14(30.4)	34 (31.5)
Receptor de transplante alogênico (TMO), n (%)	8 (19.0)	4 (20.0)	9 (19.6)	21 (19.4)
Neutropenia n (%)	15 (35.7)	7 (35.0)	19 (41.3)	41 (38.0)

Mucormicose invasiva

Características	Mucormicose invasiva			
	ISAVUSULF primário ^a (n=42)	ISAVUSULF não-primário ^b (n=20)	Outros AFT ^c (n=46)	Total (n=108)
Neoplasias hematológicas n (%)	18 (42.9)	9(45.0)	23 (50.0)	50 (46.3)
Outras malignidades, n (%)	8 (19.0)	2 (10.0)	4 (8.7)	14 (13.0)
Uso de corticóides n (%)	25 (59.5)	12 (60.0)	24 (52.2)	61 (56.5)
Uso de imunossupressores de células T	19 (45.2)	7 (35.0)	14 (30.4)	40 (37.0)
Cetoacidose diabética n (%)	0	2(10.0)	2 (4.3)	4 (3.7)

Abreviaturas: AFT- terapias antifúngicas; TMO, transplante de medula óssea; eGFR, taxa de filtração glomerular estimada; FAS, conjunto de análise completo (todos os pacientes que receberam ≥ 1 dose de AFT sistêmica para IM ou IA); ISAVUSULF, sulfato de isavuconazônio; SD, desvio padrão.a) Os pacientes receberam ISAVUSULF como terapia primária contra IM ou IA.b) Os pacientes receberam AFT sistêmica não ISAVUSULF como terapia primária e receberam ≥ 1 dose de ISAVUSULF contra IM ou IA após AFT primária devido a infecção refratária, intolerância à AFT ou oral rebaixamento/manutenção.c) Os pacientes receberam AFT sistêmica não ISAVUSULF como terapia primária e não receberam ISAVUSULF contra IM ou IA após AFT primária devido a infecção refratária, intolerância à AFT ou redução oral/manutenção; pacientes que receberam ISAVUSULF como profilaxia ou terapia empírica por < 4 dias foram incluídos neste grupo.

O desfecho primário avaliado foi mortalidade por todas as causas nos dias 42^o e 84^o, (sendo as taxas do 84^o dia cumulativas) e eventos adversos, avaliados para os pacientes que receberam pelo menos uma dose de Isavuconazol.

A mortalidade por todas as causas e as características demográficas e basais foram avaliadas com base no conjunto de análise completa que incluiu todos os pacientes que receberam ≥ 1 dose de AFT sistêmica para IM ou IA. Os achados de segurança também foram descritos com base no conjunto de análise completa dos dados. A mortalidade por todas as causas até o 42^o dia para pacientes com mucormicose entre os grupos ISAVUSULF primário, ISAVUSULF não primário e outros AFT foram 33,3%, 20,0% e 41,3%, respectivamente. Foi observada menor taxa de mortalidade por todas as causas no grupo 'ISAVUSULF não primário' (0-20%), quase metade dos pacientes desse grupo estavam recebendo tratamento de descalonamento, mudando para uso de Isavuconazol oral ou terapia de consolidação.

Não foram observadas altas taxas de eventos adversos graves no registro, além disso nenhum problema de segurança inesperado foi identificado.

Seidel 2020 (32)

Trata-se de um estudo retrospectivo, onde foram comparados os resultados de pacientes com mucormicose invasiva tratados com isavuconazol versus outras terapias antifúngicas sistêmicas, cujo objetivo foi avaliar a eficácia do medicamento no cenário de vida real. Foram incluídos, a partir do registro FungiScope, 30 casos comprovados e prováveis de mucormicose tratados com isavuconazol por um período mínimo de 4 dias consecutivos, entre os anos de 2016 e 2019.

O grupo controle foi composto por 69 pacientes tratados com formulações lipídicas de anfotericina B, posaconazol ou a combinação de ambos como primeira linha de tratamento. Os critérios de correspondência entre casos e controles utilizados incluíram gravidade da doença, presença de neoplasia hematológica ou transplante alogênico de células tronco e realização de cirurgias para doenças fúngicas. Cada um dos casos foi pareado com 1-3 controles.

Isavuconazol foi administrado em apenas 6 pacientes como tratamento de primeira linha; 21 pacientes receberam tratamento prévio com anfotericina B e isavuconazol foi administrado em 3 pacientes após terapia prévia com voriconazol.

Os desfechos avaliados foram resposta global, definida como resposta completa ou parcial e mortalidade por todas as causas. Os resultados para o desfecho resposta global foram de 50% (15/30) para o grupo do isavuconazol e 50,7% (35/69) para os controles. O desfecho de mortalidade por todas as causas ocorreu em 43,3% (13/30) no grupo do isavuconazol em comparação com 46,4% (32/69) no grupo controle. Os resultados apontam para eficácia semelhante entre os grupos intervenção e controle.

6.2. Avaliação Crítica das evidências

A avaliação da qualidade da evidência compreendeu a avaliação de risco de viés com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane ROBINS I (*Risk of bias in the results of non-randomized studies*) (33) e a avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE. A avaliação foi realizada para o desfecho de mortalidade por todas as causas no 42º dia, por ser o único que permitia avaliação comparativa nos dois artigos incluídos. O estudo de Seidel não foi submetido para análise da qualidade metodológica, uma vez que não dispomos do texto completo para avaliação.

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
VITAL	⚠	⚠	+	-	⚠	-	✖	⚠
THOMPSON	⚠	⚠	+	+	✖	-	+	⚠

Figura 4- Avaliação do risco de viés segundo a ferramenta ROBINS I para o desfecho: Mortalidade por todas as causas no 42º dia

Domínios avaliados

- D1: Viés devido ao confundimento
- D2: Viés na seleção dos participantes
- D3: Viés na classificação das intervenções
- D4: Viés por desvio das intervenções pretendidas
- D5: Viés por dados faltantes
- D6: Viés na mensuração dos desfechos
- D7: Viés na seleção dos resultados relatados

Julgamentos:

- ⚠ Crítico
- ✖ Sério
- Moderado
- +
- ⚠ Baixo



Os estudos VITAL (28) e Thompson et al (31), tiveram risco de viés global crítico para o desfecho avaliado – mortalidade por todas as causas no 42º dia. No estudo VITAL (28) houve penalizações nos domínios: viés devido ao confundimento pela presença de variáveis confundidoras de linha de base, sem uso de métodos de análise para controle dessas variáveis; viés na seleção dos participantes houve exclusão de paciente a critério dos investigadores, grupo comparador formado de pacientes oriundos de registro; viés por desvio das intervenções pretendidas, uma vez que houve desvios de protocolo durante o estudo e viés por dados faltantes, uma vez que houve registro de perda de dados. O estudo de Thompson (31) foi penalizado no risco de viés nos seguintes domínios: viés devido ao confundimento, viés na seleção dos participantes e viés por dados faltantes.

O estudo VITAL (28) apresenta muitas fragilidades, o desenho braço único, não randomizado, com uma comparação baseada em uma análise caso-controle histórica, não se constitui em comparador ideal para a prática clínica, uma vez que a interpretação dos seus resultados se baseou em comparação externa para apoiar a avaliação da eficácia do isavuconazol, entretanto no cenário de doenças raras esse tipo de avaliação é aceitável.

Os grupos foram comparáveis segundo pareamento entre variáveis com forte relação com o risco ou prognóstico da mucormicose, embora o pareamento garanta a comparabilidade em amostras pequenas, impossibilita a análise das variáveis pareadas. O registro FungiScope incluiu os 3 tipos de anfotericina B (deoxicolato, complexo lipídico e lipossomal) e seu uso foi limitado, uma vez que os pacientes seguiam para tratamento com posaconazol. Quanto ao desfecho de resposta global, o estudo forneceu apenas os resultados para o tratado com Isavuconazol, inviabilizando a análise comparativa.

Alterações no protocolo do estudo, e a presença dos patrocinadores como investigadores podem comprometer a validade do estudo, uma vez que os investigadores alteraram o desfecho primário para avaliação pelo comitê revisor de dados.

O estudo apresentou um pequeno tamanho amostral, o que é comum por se tratar de uma doença rara, mas de qualquer forma não apresenta poder estatístico para demonstrar diferenças significativas entre os grupos do ponto de vista estatístico.

A avaliação dos desfechos por meio de um comitê revisor independente, com potenciais conflitos de interesse, também traz fragilidade aos resultados do estudo. Ademais, os critérios de avaliação de sucesso e falha terapêutica descritos, incluem também o julgamento do comitê revisor. Essa avaliação se torna desafiadora do ponto de vista clínico, uma vez que nem sempre as manifestações clínicas são compatíveis com a deterioração do quadro. A avaliação das respostas radiológicas pode se tornar um desafio adicional, pois respostas positivas ao tratamento podem levar inicialmente a aumento do tamanho de lesão em imagem radiológica; cavitações devido à recuperação de neutrófilos podem ser classificadas incorretamente como progressão da doença fúngica (34). Outros problemas potenciais na avaliação de desfechos radiológicos podem estar relacionados ao diagnóstico da mucormicose, cuja confirmação também foi realizada pelo comitê revisor e não houve descrição da presença de doenças fúngicas mistas, doenças bacterianas e fúngicas ou doenças não infecciosas coexistentes que poderiam prejudicar a avaliação do desfecho radiológico.



Quanto ao segundo estudo incluído na análise, o estudo de Thompson (31) incluiu pacientes acometidos por múltiplos patógenos fúngicos, coexistindo as duas infecções (mucormicose e aspergilose invasiva) em 20 pacientes, as análises foram feitas segundo a terapia antifúngica instituída. O estudo informou que os dados poderiam ser coletados prospectivamente ou retrospectivamente, entretanto parece que toda a coleta foi retrospectiva, onde a qualidade dos dados coletados é desconhecida, com limitação das informações disponíveis e mais suscetível a introdução de vieses de seleção. Não houve transparência quanto à definição diagnóstica dos casos de mucormicose ou aspergilose confirmada, uma vez que não foram descritos quais métodos diagnósticos foram utilizados para obtenção de certeza diagnóstica.

No estudo de Thompson (31) observou-se menor taxa de mortalidade por todas as causas no 42º dia entre os pacientes do grupo ISAVUSULF não primário, o que pode sugerir que a terapia combinada com outros antifúngicos seja mais eficaz que a monoterapia. O efeito de terapia combinada é algo difícil de mensurar, principalmente na impossibilidade de randomizar os pacientes, tornando os grupos comparáveis.

Como em todo registro são observadas limitações passíveis de introduzir vieses, portanto seus achados devem ser interpretados com cautela, uma vez que decisões importantes como decisão de tratamento e tamanho amostral, ficaram a critério dos clínicos de cada centro. Não foi possível realizar controle de fatores de linha de base, por ser um registro retrospectivo de braço único.

O estudo de Seidel et al (32), disponível apenas em formato de pôster, não forneceu condições para uma avaliação mais criteriosa, entretanto pelo desenho apresentado também apresenta importantes fragilidades metodológicas. Foi incluído por ser o único estudo identificado que avaliou o desfecho de resposta terapêutica entre os grupos, uma vez que o estudo de VITAL (28) e Thompson (31) não fizeram análise comparativa para esse desfecho. Este estudo demonstrou que as tecnologias são similares.

Importante destacar que em nenhum dos estudos incluídos, houve comparação direta entre isavuconazol e anfotericina B lipossomal, em monoterapia para fase de manutenção. Os estudos incluídos nesse parecer apresentam fontes importantes de vieses, com muitas limitações que podem comprometer a generalização dos resultados para o mundo real, contudo devem ser avaliados todos os critérios relevantes para a tomada de decisão nesse cenário, estabelecendo uma avaliação entre os aspectos favoráveis e desfavoráveis.

7. Efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia

7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução da necessidade de hospitalização: A disponibilidade da apresentação oral traz maior flexibilidade ao tratamento, por possibilitar o tratamento domiciliar desses pacientes, favorecendo a alta hospitalar precoce e



consequentemente redução de custos e de outros eventos decorrentes de uma internação hospitalar, como redução do risco de infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS).

Não há necessidade de realização de dosagem sérica: Durante o desenvolvimento clínico do Isavuconazol, várias características farmacocinéticas foram avaliadas sugerindo não existir a necessidade de rotina de monitoramento sérico (35,36).

Menor incidência de eventos adversos: Um importante diferencial do Isavuconazol quando comparado à anfotericina B é que seu uso prolongado não provoca nefrotoxicidade; em geral o medicamento é bem tolerado. Os eventos adversos mais comumente observados são desordens gastrointestinais associadas à administração prolongada e níveis séricos elevados do medicamento. Resultados de ensaios clínicos demonstraram que Isavuconazol exibe um perfil de segurança mais favorável quando comparado ao voriconazol (37) e um perfil de segurança comparável ao da caspofungina (38).

7.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos: A incidência de eventos adversos sérios com Isavuconazol é pequena. Os eventos mais prevalentes são os de ordem gastrointestinal. Isavuconazol, bem como outros azóis são associados com hepatotoxicidade, entretanto estudos (23,39) apontam que esse quadro é menor com Isavuconazol e geralmente é reversível e sem necessidade de descontinuação do medicamento.

7.3. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Isavuconazol tem bom perfil de segurança para o tratamento na fase de consolidação, pode trazer como importante benefício a desospitalização dos pacientes e redução de custos. O balanço entre os aspectos positivos e negativos da tecnologia é favorável, embora a confiança nas evidências seja muito baixa. É importante considerar a dificuldade de se identificar desenhos de estudos de estudo com maior tamanho amostral e robustez, uma vez que se trata de uma doença rara.

8. Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*³

Quadro 6 – Avaliação da qualidade da evidência utilizando a ferramenta GRADE

Confiança nas evidências							Nº de pacientes		Efeito		Confiança	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[Isavuconazol]	[anfotericina B lipossomal]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Mortalidade por todas as causas no 42º dia (seguimento: mediana 84 dias; avaliado com: número de óbitos)

2	estudo observacional	muito grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	20/63 (31.7%)	32/79 (40.5%)	RR 0.78 (-- para --)	89 menos por 1.000 (de -- para --)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------	--------------------	--------	---------------	---------------	--------------------------------	--	---------------------	---------

CI: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

a. Conforme avaliação do risco de viés feita por meio da ferramenta ROBINS I, a evidência foi penalizada no domínio D1 e D2 por presença de viés de confusão e de seleção. O estudo VITAL(40) também foi penalizado por desvios das intervenções pretendidas D4 e viés de dados faltantes domínio D5. b. No estudo VITAL (41)a intervenção com Isavuconazol foi utilizada tanto na fase de indução, quanto na fase de consolidação, divergindo do nosso cenário de pesquisa, onde a terapia de indução é feita com a anfotericina B. Embora o estudo de Thompson(42) avalie a fase de consolidação em um pequeno subgrupo utilizando apenas Isavuconazol, não é possível determinar qual antifúngico foi utilizado na fase de indução neste subgrupo. Heterogeneidade quanto aos patógenos (pacientes com mucormicose provocada por infecção fúngica mista, heterogeneidade de comparadores. c. Os estudos incluíram outras espécies fúngicas e não foram conduzidos na fase de consolidação.d. Estudos com pequeno tamanho amostral. Estudo de Thompson(42) 42 pacientes realizaram tratamento primário com Isavuconazol e 21 pacientes no estudo Vital. No Thompson(42) somente 10 pacientes se enquadrariam a nossa questão de pesquisa.

³ Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.

9. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

9.1. Análise de custo-efetividade

A análise econômica foi realizada através de um modelo no Microsoft® Excel® (versão 2202) e R Studio (43) tipo árvore de decisão para avaliar o tratamento de consolidação da mucormicose com Anfotericina B lipossomal e Isavuconazol. Os parâmetros, além dos limites utilizados na análise de sensibilidade determinística e o tipo de distribuição utilizado na análise de sensibilidade probabilística estão apresentados na tabela 6.

Quadro 7 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Isavuconazol x Anfotericina B lipossomal
População em estudo e Subgrupos	Pacientes em tratamento para mucormicose na fase de consolidação
Desfecho(s) de saúde utilizados	Óbito e resposta completa ou parcial ao tratamento
Horizonte temporal	6 meses
Taxa de desconto	Não é necessária (44)
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Estimativa de economia de recursos	350 a 400 milhões de reais em cinco anos.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real
Método de modelagem	Arvore de decisão
Pressupostos do modelo	Probabilidade de morrer durante o tratamento com isavuconazol Probabilidade de morrer durante o tratamento com anfotericina B Probabilidade de responder a novo tratamento com anfotericina B, se não responder a consolidação
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado Análise de Sensibilidade Probabilística - Simulações de Monte Carlo Análise de Custo-Efetividade - Curva de Aceitabilidade

O tratamento de consolidação será feito conforme a arvore de decisão (Figura 4) com anfotericina B lipossomal 50 mg endovenoso na dose de 5 mg/kg/dia (6 a 8 ampolas/dose), 3 vezes por semana por 6 meses, ou com isavuconazol 200 mg (2 cápsulas de 100 mg), administrada por via oral, de 8 em 8 horas por 2 dias, seguido de 200 mg/dia (2 capsulas de 100 mg) por 6 meses.

Foi consultada uma especialista da SVS sobre o cenário atual do país no tratamento da mucormicose na fase de consolidação antes da construção do modelo e posteriormente foi consultado outro especialista que revisou todos os parâmetros utilizados no modelo no intuito de tornar as análises mais adequadas à realidade brasileira.

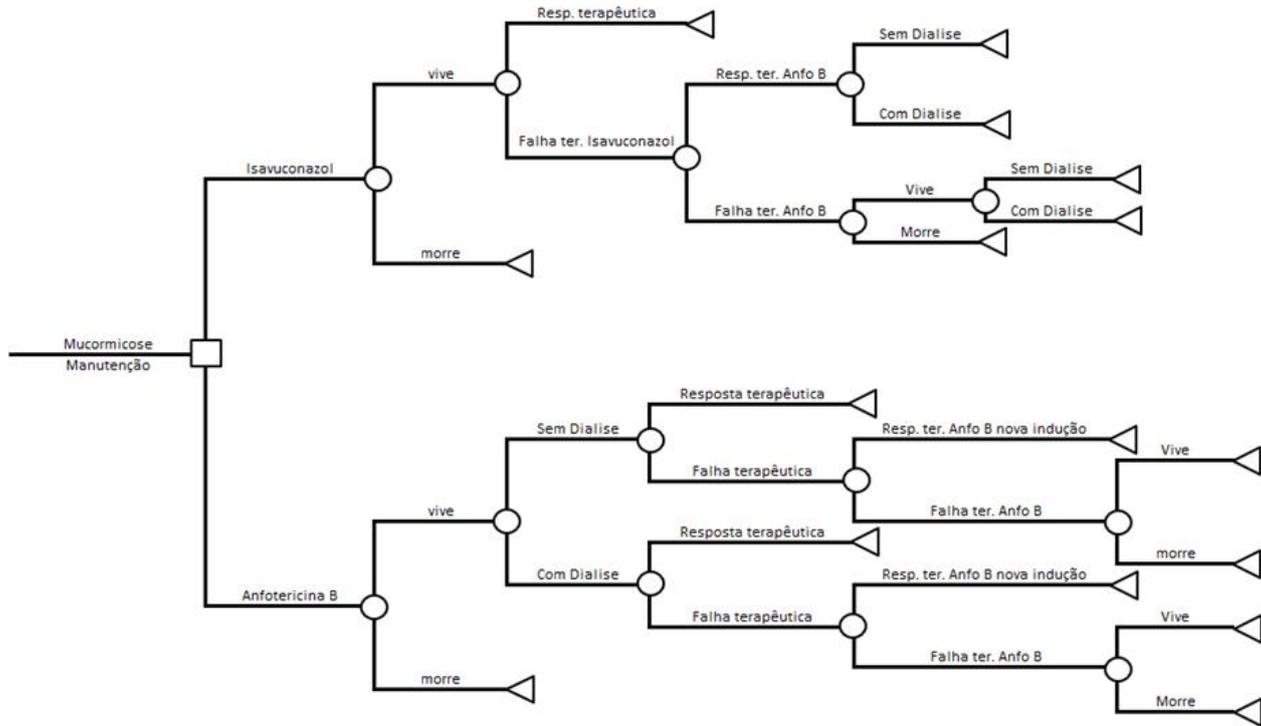


Figura 5- Árvore de Decisão

9.1.1. Descrição dos parâmetros usados no modelo

Tabela 6 – Parâmetros de probabilidade usados no modelo

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição	Referência
Probabilidade de morrer durante o tratamento com Isavuconazol	10%	7%	43%	Beta	Pressuposto
Probabilidade de morrer durante o tratamento com anfotericina B	10%	7%	43%	Beta	Pressuposto
Probabilidade de responder ao tratamento com Isavuconazol	50%	32%	68%	Beta	Seidel et al (45)
Probabilidade de responder ao tratamento com anfotericina B	51%	38%	63%	Beta	Seidel et al (45)
Probabilidade de dialisar com o tratamento com anfotericina B	5%	3%	6%	Beta	Opinião do especialista.
Probabilidade de responder a novo tratamento com anfotericina B, se não responder a consolidação	51%	38%	63%	Beta	Pressuposto
Probabilidade de morrer se não responder a consolidação com Isavuconazol ou Anfotericina B	32%	26%	38%	Beta	Opinião do especialista

Tabela 7 - Parâmetros de custo usados no modelo

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição	Referência
Custo do tratamento com Isavuconazol (medicamento e acompanhamento médico)	R\$ 107.120,78	R\$ 85.696,62	R\$ 128.544,93	gamma	NOTA TÉCNICA Nº 16/2021-CGDR/.DCCI/SVS/MS
Custo do tratamento Anfotericina Lipossomal (medicamento e internação)	R\$ 1.057.833,91	R\$ 668.254,30	R\$ 1.295.873,22	gamma	Banco de Preços em Saúde (BPS)*
Custo da internação hospitalar	R\$ 93.180,81	R\$ 74.544,65	R\$ 111.816,97	gamma	SIGTAP,2020
Custo da consulta com especialista	R\$ 252,00	R\$ 168,00	R\$ 336,00	gamma	SIGTAP,2020
Custo de não responder a consolidação com Anfotericina B	R\$ 1.298.088,79	R\$ 1.038.471,03	R\$ 1.557.706,55	gamma	
Custo de não responder a consolidação com Isavuconazol	R\$ 1.156.183,95	R\$ 924.947,16	R\$ 1.387.420,73	gamma	
Custo de dialisar por 6 meses 3 x na semana	R\$ 58.054,72	R\$ 46.443,78	R\$ 69.665,67	gamma	SIGTAP,2020
Custo da morte do paciente em tratamento com Isavuconazol (desconto)	R\$ -53.560,39	R\$ -42.848,31	R\$ -64.272,47	gamma	
Custo da morte do paciente em tratamento com anfotericina B (desconto)	R\$ -528.916,95	R\$ -423.133,56	R\$ -634.700,35	gamma	
Custo da morte após falha da consolidação com Isavuconazol e nova indução e consolidação (desconto)	R\$ -310.566,56	R\$ -248.453,24	R\$ -372.679,87	gamma	
Custo da morte após falha da primeira consolidação com anfotericina B e nova indução e consolidação (desconto)	R\$ -207.954,22	R\$ -166.363,38	R\$ -249.545,07	gamma	
Custo de dialise após falha com Isavuconazol e nova indução e consolidação com anfotericina B	R\$ 58.054,72	R\$ 46.443,78	R\$ 69.665,67	gamma	SIGTAP,2020

*DATASUS. Banco de Preços em Saúde – BPS - disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>

Tabela 8 - Parâmetro de utilidade usados no modelo

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição	Referência
Utilidade de responder ao tratamento e não dialisar	0,620	0,570	0,670	beta	Castejón et al. (46)
Utilidade de não responder ao tratamento e não dialisar	0,402	0,352	0,452	beta	Stein et al. (47)
Utilidade de responde ao tratamento e dialisar	0,538	0,458	0,607	beta	Liem et al (48)
Utilidade de não responder ao tratamento e dialisar	0,395	0,343	0,446	beta	Correção método ADE*(49)
Utilidade da morte	0,000	0,000	0,000	Nenhuma	

*ADE (*Adjusted Decrement Estimator*)

Tabela 9 - Parâmetros do custo das tecnologias utilizadas no modelo

Parâmetro	Valor	Referência
Custo da caixa contendo 14 capsulas de 100 mg	R\$ 4.065,66	NOTA TÉCNICA Nº 16/2021-CGDR/.DCCI/SVS/MS(50)
Custo da Anfotericina B lipossomal (Média do valor praticado em compras públicas BPS)	R\$ 1.764,05	Banco de Preços em Saúde (BPS)*
Diária internação enfermagem	R\$ 511,20	SIGTAP,2020 – Procedimento: 03.03.08.009-4
Custo consulta ambulatorial com especialista	R\$ 28,00	SIGTAP,2020 – Procedimento: 03.01.01.007-2
Custo tratamento Insuficiência Renal	R\$ 743,15	SIGTAP,2020 – Procedimento: 03.05.01.013-1

*DATASUS. Banco de Preços em Saúde – BPS - disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos>



9.1.1.1. Parâmetros de probabilidade usados no modelo

A probabilidade de morrer exclusivamente durante o tratamento de consolidação com Isavuconazol não está disponível na literatura, os dados atuais reportam o número de óbitos nos pacientes com mucormicose no 42º dia de tratamento (12 dias após o fim da fase de indução) e no 84º dia de tratamento (54º dia da consolidação), levando em consideração que o paciente que está no tratamento de consolidação está com a doença controlada, foi adotado como pressuposto para esse parâmetro a diferença da mortalidade do 84º dia e 42º do estudo VITAL (41), tanto para o primeiro tratamento de consolidação com anfotericina B, quanto para o tratamento de consolidação com Isavuconazol. Para o modelo foi adotado como pressuposto que a morte ocorra em média no 90º dia após o início da consolidação, devendo ser descontado para esses pacientes o custo referente aos 90 dias de antifúngico e acompanhamento, que não será realizado devido ao óbito do paciente.

Para a avaliação da resposta terapêutica foi utilizado os dados do estudo de Seidel et al (45), que comparou os pacientes que usaram anfotericina B lipossomal na indução com Isavuconazol na consolidação (21 pacientes) com o grupo controle (69 pacientes) que usou anfotericina B lipossomal ou posaconazol. Não foi utilizada a avaliação da resposta terapêutica do estudo VITAL (40), pois esse estudo usou o Isavuconazol como tratamento para mucormicose na fase de indução e consolidação, já o estudo de Thompson et al (42) também não é adequado, pois não usou apenas a anfotericina como comparador.

Caso o paciente no modelo não responda ao tratamento de consolidação, tanto com a anfotericina B lipossomal, quanto com o Isavuconazol, o paciente irá realizar um novo tratamento de indução com anfotericina B lipossomal diária por 4 semanas e considerando que após nova indução o paciente responde ao tratamento, este irá seguir para um novo tratamento de consolidação até completar os 6 meses de tratamento previsto no modelo (em média 73 dias).

De acordo com o especialista, é possível avaliar a falha do tratamento antifúngico entre a quarta e a oitava semana depois do início da consolidação, sendo estimado em 43 dias o tempo médio para definir a falha ao tratamento de consolidação.

Para estimar o tempo entre a falha e o óbito do paciente, foi considerado o intervalo de 90 dias após o início da nova indução, devendo ser descontado nesses pacientes o custo referente aos dias excedentes do tratamento com anfotericina B lipossomal, assim como a internação, que não será necessário devido ao óbito do paciente antes do final do tratamento.

A anfotericina B lipossomal, apesar de menos nefrotóxica do que a convencional, apresenta um risco potencial de nefrotoxicidade e necessidade de diálise (51,52), sendo adotado 5% como a probabilidade de o paciente evoluir para a diálise durante o tratamento com Anfotericina B lipossomal, baseado na opinião do especialista. O modelo é conservador, pois considerou o custo da diálise apenas no período de 180 dias no grupo que inicia o tratamento com anfotericina B lipossomal e de 137 dias no grupo que inicia a consolidação com Isavuconazol e falha a esse tratamento, realizando nova indução e consolidação com anfotericina B lipossomal. Nos pacientes que falharam à consolidação com anfotericina B



lipossomal, não houve acréscimo de pacientes em diálise, apesar de ser possível, já que fará uma nova indução e consolidação com uma dose superior a utilizada durante a consolidação. O custo da dialise foi estimado baseado no valor do SIGTAP referente ao procedimento de hemodiálise para pacientes renais agudos ou crônicos agudizados, sem tratamento dialítico iniciado, sendo corrigido por 2,8 (53), foi previsto três sessões semanais durante todo o período. As três sessões foram adotadas como pressuposto da frequência média para os casos agudos de insuficiência renal.

9.1.1.2. *Parâmetros de custo usados no modelo*

O custo do acompanhamento do paciente com mucormicose em fase de consolidação e em uso de Isavuconazol foi baseado no valor do SIGTAP para consulta com especialista, corrigido por 2,8 (53), sendo previsto avaliação quinzenal ou mensal durante os seis meses de tratamento (em média nove consultas). Já para os pacientes em uso de anfotericina B, o acompanhamento foi baseado no valor da diária do SIGTAP para tratamento de outras afecções da pele e tecido subcutâneo e foi corrigido por 2,8 (53), sendo prevista a duração da internação pelo tempo de uso do antifúngico (em média 180 dias).

O custo da consolidação com a anfotericina B lipossomal foi estimado com o valor médio de 6 a 8 ampolas por dia (equivalente a 5 mg/kg para o paciente entre 60 e 80 kg), 3 vezes por semana. Apesar da possibilidade do paciente ser atendido em hospital dia, de acordo com a especialista consultada, a maioria dos pacientes permanece internada ao longo de todo o tratamento. O tratamento do paciente que falhou à consolidação será feito com dose superior de anfotericina B lipossomal, tanto na nova indução, quanto na consolidação, sendo estimado em 8 ampolas por dose (400 mg por dose).

9.1.1.3. *Parâmetros de utilidade usados no modelo*

Não foi encontrado nenhum estudo com avaliação da utilidade em pacientes com mucormicose. Optou-se por utilizar o pressuposto da utilidade do paciente com leucemia mieloide aguda em remissão (54) de 0,62 (0,57-0,67) para o paciente que responde ao tratamento com antifúngico, já que a neoplasia hematológica também é sabidamente comum como doença de base no paciente com mucormicose. O modelo pode ser considerado conservador também nesse aspecto, pois o paciente, apesar de curado da mucormicose, terá realizado desbridamento do tecido necrosado, sendo no caso da mucormicose sino-orbita-cerebral (mais comum no Brasil), um procedimento que poderá gerar deformação facial importante e estigma para o paciente.(55)

Para os pacientes que não respondem ao tratamento antifúngico, foi considerado a desutilidade do paciente com leucemia mieloide aguda e com infecção importante de 0,21 (56).

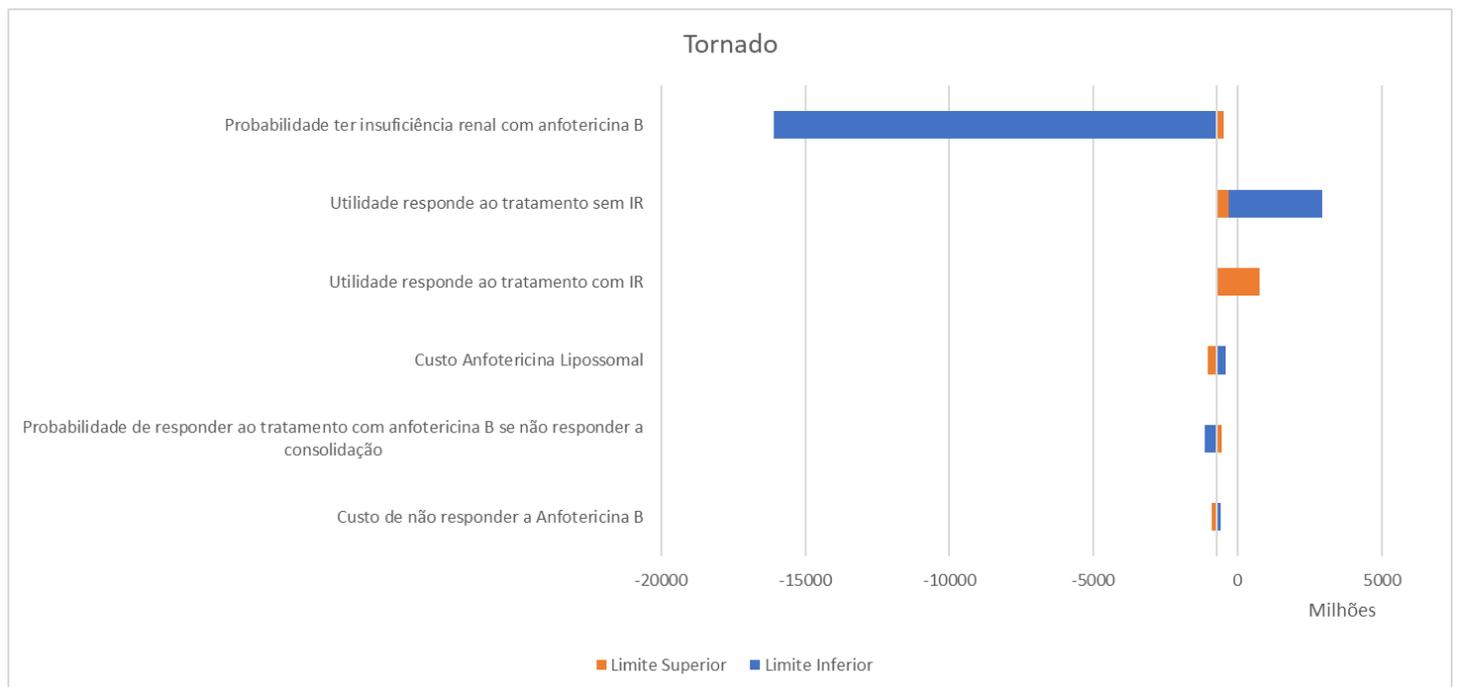
Para estimar a utilidade do paciente que evolui para diálise, foi utilizada a utilidade de 0,56 (48), baseada nas características demográficas dos pacientes com mucormicose no Brasil descritas por Nucci et al 2019(4). A utilidade foi corrigida pelo método ADE (*Adjusted Decrement Estimator* (49)) para a população do modelo, resultando em 0,53 (0,45-0,60) para os pacientes dialíticos que responderam ao tratamento e em 0,39 (0,34-0,44) para os dialíticos que falharam ao tratamento antifúngico.

Tabela 10 - Resultados da Avaliação Econômica Conduzida

Tecnologia	Custo do tratamento	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Anfotericina B Lipossomal	R\$ 1.099.599,37	0,479			
Isavuconazol	R\$ 583.079,44	0,480	R\$ -516.519,92	0,0008	dominante R\$ -684.494.237,19

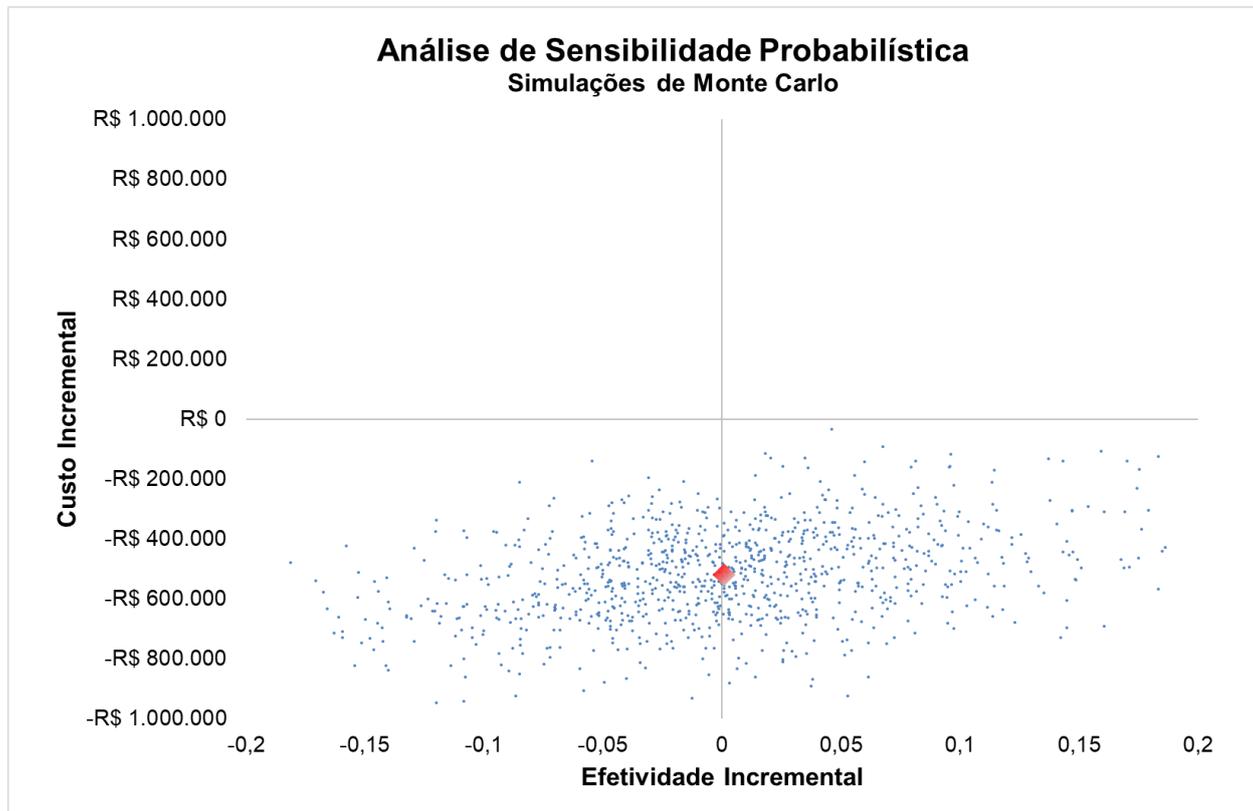
Na análise de sensibilidade determinística, a variável com maior impacto na estimativa do RCEI foi a probabilidade de dialisar durante o tratamento com anfotericina B, conforme o diagrama de tornado apresentado no gráfico 1.

Gráfico 1 - Análise de Sensibilidade Determinística (Gráfico em Tornado)



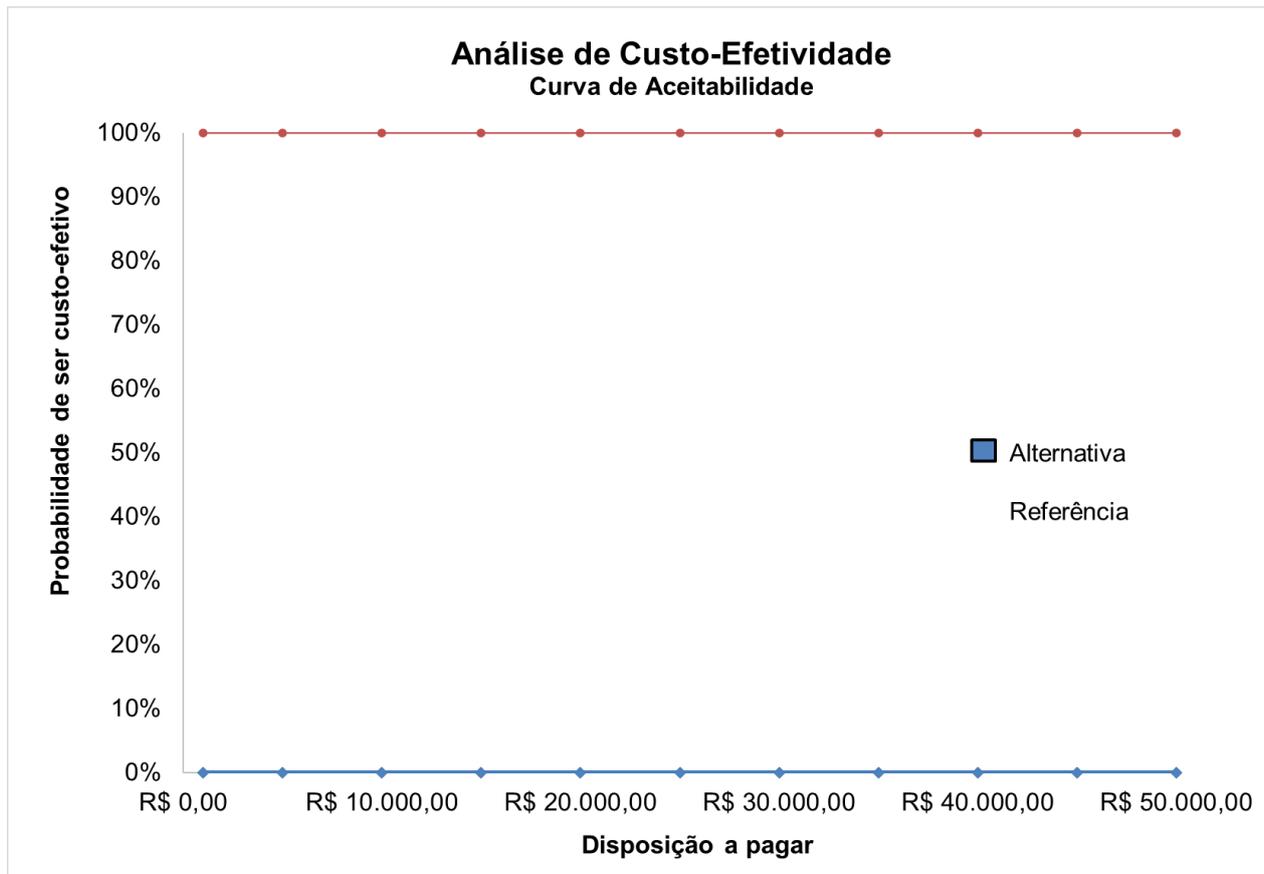
Na análise probabilística, todos os resultados encontram-se nos quadrantes inferiores, indicando menor custo. a eficácia, por ser semelhante em ambos os tratamentos, está distribuída tanto no quadrante direito como esquerdo (gráfico 2)

Gráfico 2 - Análise de Sensibilidade Probabilística (Simulação de Monte Carlo)



A curva de aceitabilidade indica que o comparador é favorável em todos os cenários de disposição a pagar avaliados (R\$ 0,00 a R\$ 50.000,00 por QALY) (gráfico 4).

Gráfico 3 - Análise de Custo-Efetividade



9.2. Análise de impacto orçamentário

Para o cálculo do impacto orçamentário, foi considerado o número total de pacientes com mucormicose presente na NOTA TÉCNICA Nº 16/2021-CGDR/. DCCI/SVS/MS.(57) Para o ano de 2026, foi realizada uma estimativa com base no percentual médio de crescimento entre os anos anteriores fornecido na nota técnica (2022 a 2025).

Tabela 11 - Estimativa da população de interesse

Ano	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
População Estimada	47	36	120	118	143	168	193

Fonte: NOTA TÉCNICA Nº 16/2021-CGDR/DCCI/SVS/MS.

O custo estimado do impacto orçamentário teve como base apenas os custos diretos no tratamento da mucormicose com o antifúngico (Anfotericina B lipossomal ou Isavuconazol), diálise, consulta com o especialista e internação hospitalar. Não foram considerados outros custos diretos ou indiretos, como por exemplo os custos referentes

aos desbridamentos cirúrgicos, exames complementares laboratoriais e de imagem necessários para o acompanhamento adequado destes pacientes, pois foram considerados com frequência semelhantes entre os braços do modelo.

A difusão da tecnologia foi estimada adotando-se um pressuposto de rápida incorporação do medicamento, principalmente pelo benefício de favorecer a desospitalização e foram analisados em três diferentes cenários. No cenário de menor difusão, a taxa de crescimento anual foi de 20%, iniciando em 40% no primeiro ano. Já no cenário com difusão intermediária, a taxa de crescimento adotada foi de 25%, iniciando em 50% no primeiro ano. E no cenário com difusão maior, a taxa de difusão adotada foi de 25%, iniciando em 75%.

Em todos os cenários observou-se uma economia variando em torno de 350 a 400 milhões de reais em cinco anos.

Tabela 12 - Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em diferentes velocidades de difusão

ANO	2022	2023	2024	2025	2026
MENOR VELOCIDADE DE DIFUSÃO					
PERCENTUAL DE DIFUSÃO	40%	60%	95%	95%	95%
CASO BASE ¹	R\$ 124.475.177,53	R\$ 150.847.037,17	R\$ 177.218.896,82	R\$ 203.590.756,46	R\$ 229.962.616,11
CASO ALTERNATIVO ²	R\$ 99.339.745,89	R\$ 105.155.934,74	R\$ 105.646.820,29	R\$ 105.951.320,22	R\$ 119.675.584,49
IMPACTO INCREMENTAL ³	-R\$ 25.135.431,64	-R\$ 45.691.102,43	-R\$ 71.572.076,53	-R\$ 97.639.436,25	-R\$ 110.287.031,62
ECONOMIA TOTAL EM 5 ANOS:					-R\$ 350.325.078,46
VELOCIDADE DE DIFUSÃO INTERMEDIÁRIA					
PERCENTUAL DE DIFUSÃO	50%	75%	95%	95%	95%
CASO BASE ¹	R\$ 124.475.177,53	R\$ 150.847.037,17	R\$ 177.218.896,82	R\$ 203.590.756,46	R\$ 229.962.616,11
CASO ALTERNATIVO ²	R\$ 93.055.887,98	R\$ 93.733.159,14	R\$ 92.227.055,94	R\$ 105.951.320,22	R\$ 119.675.584,49
IMPACTO INCREMENTAL ³	-R\$ 31.419.289,55	-R\$ 57.113.878,03	-R\$ 84.991.840,88	-R\$ 97.639.436,25	-R\$ 110.287.031,62
ECONOMIA TOTAL EM 5 ANOS:					-R\$ 381.451.476,32
MAIOR VELOCIDADE DE DIFUSÃO					
PERCENTUAL DE DIFUSÃO	75%	95%	95%	95%	95%
CASO BASE ¹	R\$ 124.475.177,53	R\$ 150.847.037,17	R\$ 177.218.896,82	R\$ 203.590.756,46	R\$ 229.962.616,11
CASO ALTERNATIVO ²	R\$ 77.346.243,20	R\$ 78.502.791,66	R\$ 92.227.055,94	R\$ 105.951.320,22	R\$ 119.675.584,49
IMPACTO INCREMENTAL ³	-R\$ 47.128.934,32	-R\$ 72.344.245,51	-R\$ 84.991.840,88	-R\$ 97.639.436,25	-R\$ 110.287.031,62
ECONOMIA TOTAL EM 5 ANOS:					-R\$ 412.391.488,57

¹ Impacto Orçamentário Com Comparador* / ² Impacto Orçamentário Com O Comparador e a Intervenção** / ³ Impacto Orçamentário Incremental

*Custo de tratamento anual com o comparador = R\$ 1.054.874,39; ** Custo de tratamento anual com a intervenção = R\$ 522.344,05.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O uso do isavuconazol, administrado por via oral na fase de consolidação, não requer nenhum tipo de recurso adicional para sua implementação.

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam uma economia de recursos. A razão de custo-efetividade incremental foi de uma economia de R\$684.494.237,19.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): Recomenda o uso do Isavuconazol para o tratamento da mucormicose em adultos apenas se atendida a condição de redução do preço.

Scottish Medicines Consortium (SMC): aceitou o uso de Isavuconazol para tratamento da mucormicose em pacientes que a Anfotericina B não é apropriada.

12. 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 se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas diagnosticadas com todas as formas de mucormicose. A busca foi realizada em março de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Mucormycosis** | Phase 2, 3, 4;
- (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (**Mucor infection**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2 ou superior, inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico da mucormicose.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS



O manejo da mucormicose é desafiador, em decorrência do seu perfil devastador e consequente mortalidade elevada. Por ser uma doença rara, ainda existem barreiras quanto a disponibilidade de desenhos de estudos robustos, como os ensaios clínicos randomizados, ideais para a avaliação da eficácia de medicamentos, e que oferecem melhor qualidade de evidências para suporte à tomada de decisão. No contexto deste parecer, mesmo diante das fragilidades metodológicas apontadas nas evidências incluídas, os resultados sugerem que a tecnologia ainda apresenta desempenho favorável, com taxas de mortalidade similares às da anfotericina B, mas com benefícios adicionais, uma vez que o medicamento é custo-efetivo; promove a desospitalização dos pacientes na fase de consolidação; apresenta razoável perfil de segurança, com pequena frequência de eventos adversos graves e comparado ao uso da anfotericina B lipossomal conforme demonstrado na análise de impacto orçamentário, traz significativa economia para o sistema (variando em torno de 350 a 400 milhões de reais em cinco anos), o que é essencial para a sua sustentabilidade.

14. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para a Perspectiva do Paciente durante o período de 13/3/2022 a 28/3/2022 e 13 pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

O participante relatou que em janeiro de 2021 foi diagnosticado com anemia aplástica e iniciou o tratamento com imunossuppressores, que fizeram efeito por três meses. Com os medicamentos não apresentando mais resultados, passou por um transplante de medula óssea e acabou por contrair a mucormicose.

Para a realização do transplante, o paciente precisou sair de Florianópolis em direção à Curitiba. A cirurgia foi feita no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, onde iniciou o tratamento para a mucormicose. A partir daí, foi indicado o uso da anfotericina B em conjunto com o isavuconazol por três meses, tratamento que lhe trouxe resultado. Mas como o hospital conseguia o isavuconazol por meio de doações, ele passou a usar somente a anfotericina B assim que a instituição deixou de recebê-las.

Após alguns dias, recebeu alta e retornou para Florianópolis, sem fazer uso de medicamentos orais para o tratamento da mucormicose. Passara-se aproximadamente dois meses e o quadro de infecção reapareceu. O paciente precisou voltar para Curitiba e atualmente está fazendo o tratamento com a anfotericina B.

O vídeo da 107ª Reunião pode ser acessado [aqui](#).



15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 107ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 06 de abril de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de isavuconazol para tratamento da fase de consolidação de pacientes diagnosticados com todas as formas de mucormicose. Dentre as justificativas para a recomendação estão:

- Apesar da evidência de efetividade não ser robusta é capaz de atender a demanda em questão;
- A tecnologia é utilizada para o tratamento de uma doença rara com rápida evolução e alta morbimortalidade;
- A adesão do paciente é facilitada por ser um medicamento oral com dose única diária durante a manutenção, permitindo a desospitalização precoce desses pacientes com mucormicose na fase de consolidação, além de ter menos eventos adversos associados a seu uso e não estar relacionada a insuficiência renal, nem a diálise, como ocorre com a anfotericina B, o único tratamento de referência disponível para a fase de consolidação da mucormicose atualmente;
- Tanto a estimativa de custo-efetividade, quanto o impacto orçamentário, apresentam uma economia substancial, sendo em torno de 360 a 430 milhões de reais em cinco anos com a anfotericina B lipossomal e de 129 a 152 milhões de reais em cinco anos com a anfotericina B complexo lipídico;
- O isavuconazol é considerado de fácil implementação, não sendo necessária nenhuma infraestrutura nova para sua incorporação.

Portanto, frente ao menor custo e a eficácia semelhante, além de permitir a desospitalização precoce dos pacientes pela sua formulação oral e dose única diária e de não estar associada a eventos adversos importantes, como ocorre com a anfotericina B, os membros do Plenário deliberaram com recomendação favorável à Incorporação.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



16. REFERÊNCIAS

1. Ibrahim AS, Kontoyiannis DP. Update on mucormycosis pathogenesis. Vol. 26, *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2013. p. 508–15.
2. Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(S3):5–26.
3. Sharma A, Goel A. Mucormycosis: risk factors, diagnosis, treatments, and challenges during COVID-19 pandemic. *Folia microbiologica* [Internet]. 2022; Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L637384924&from=export>
4. Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. Vol. 62, *Mycoses*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 730–8.
5. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: An Emerging Fungal Infection with New Options for Management. 2007.
6. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *Journal of Fungi*. 2019 Mar 1;5(1).
7. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards JJ, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. Vol. 48, *Clinical Infectious Diseases*. 2009. p. 1743–51.
8. Kwon-Chung KJ. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: Molecular mycologic perspectives. Vol. 54, *Clinical Infectious Diseases*. 2012.
9. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance - PubMed [Internet]. [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9827260/>
10. Ruhnke M, Groll AH, Mayser P, Ullmann AJ, Mendling W, Hof H, et al. Estimated burden of fungal infections in Germany. *Mycoses*. 2015 Oct 1; 58:22–8.
11. Bassetti M, Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: Complexities and solutions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2017;72: i39–47. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616894003&from=export>
12. Muthu V, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Agarwal R. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. Vol. 186, *Mycopathologia*. Springer Science and Business Media B.V.; 2021. p. 739–54.
13. Seidel D, Simon M, Sprute R, Lubnow M, Evert K, Speer C, et al. Results from a national survey on COVID-19-associated mucormycosis in Germany: 13 patients from six tertiary hospitals. *Mycoses* [Internet]. 2022;65(1):103–



9.

Available

from:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014197207&from=export>

14. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: An Emerging Fungal Infection with New Options for Management. 2007.
15. Ben-Ami R, Luna M, Lewis RE, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. A clinicopathological study of pulmonary mucormycosis in cancer patients: Extensive angioinvasion but limited inflammatory response HHS Public Access. *J Infect.* 2009;59(2):134–8.
16. Rudramurthy SM, Hoenigl M, Meis JF, Cornely OA, Muthu V, Gangneux JP, et al. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low- and middle-income countries. *Mycoses.* 2021 Sep 1;64(9):1028–37.
17. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Jul 9 [cited 2022 Mar 21];383(2):120–8. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>
18. Muthu V, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Agarwal R. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. Vol. 186, *Mycopathologia*. Springer Science and Business Media B.V.; 2021. p. 739–54.
19. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. *Clinical Infectious Diseases*. *Clinical Infectious Diseases*® [Internet]. 2020;71(6):1367–76. Available from: www.fpcri.eu
20. Rodriguez-Morales AJ, Sah R, Millan-Oñate J, Gonzalez A, Montenegro-Idrogo JJ, Scherger S, et al. COVID-19 associated mucormycosis: the urgent need to reconsider the indiscriminate use of immunosuppressive drugs. *Therapeutic Advances in Infectious Disease* [Internet]. 2021;8. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2012836879&from=export>
21. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and Outcome of Mould Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients [Internet]. Vol. 909, *Clinical Infectious Diseases*. 2002. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/34/7/909/316117>
22. Patel A, Kaur H, Xess I, Michael JS, Savio J, Rudramurthy S, et al. A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2020;26(7): 944.e9-944.e15. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004512542&from=export>
23. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 21];20(S3):76–98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1469-0691.12360>

24. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use CRESEMBA safely and effectively. See full prescribing information for CRESEMBA. CRESEMBA[®] (isavuconazonium sulfate) Capsules for oral administration For Injection for intravenous administration [Internet]. Available from: www.fda.gov/medwatch
25. CHMP. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
26. Cresemba | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cresemba#authorisation-details-section>
27. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Systematic reviews [Internet]. 2016 Dec 5 [cited 2022 Mar 21];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919275/>
28. 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. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016 Jul 1;16(7):828–37.
29. de Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2008 Jun 15 [cited 2022 Mar 21];46(12):1813–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18462102/>
30. Rüping MJGT, Heinz WJ, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Flörl C, Beisel C, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009 Dec 11;65(2):296–302.
31. Thompson GR, Garcia-Diaz J, Miceli MH, Nguyen MH, Ostrosky-Zeichner L, Young JAH, et al. Systemic antifungal therapy with isavuconazonium sulfate or other agents in adults with invasive mucormycosis or invasive aspergillosis (non-fumigatus): A multicentre, non-interventional registry study. *Mycoses*. 2022 Feb 1;65(2):186–98.
32. Seidel D, Cornely O, Vehreschild MJGT, Koehler P, Salmanton-García J, Klimko N, et al. Mucormycosis Treated with Isavuconazole: A matched-Pair Analysis from the FungiScope[®] Registry. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. 2020;7(SUPPL 1): S611–2. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L634731683&from=export>
33. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)*. 2016;355.

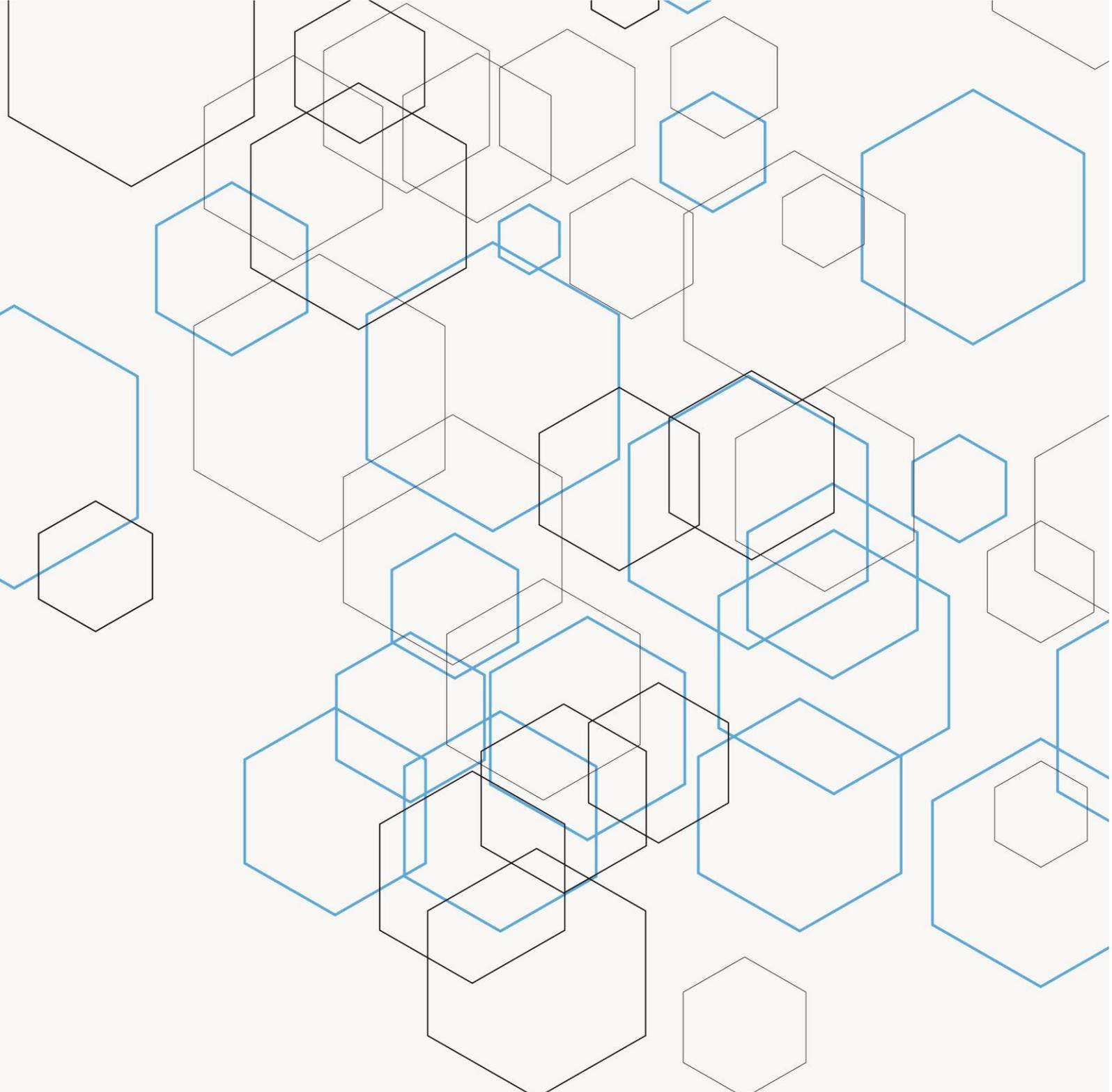


34. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, et al. 14 Wolfgang Graninger, 25,26 Eric J. Bow, 16. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2008; 47:674–83. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/47/5/674/296321>
35. Furfaro E, Signori A, di Grazia C, Dominietto A, Raiola AM, Aquino S, et al. Serial monitoring of isavuconazole blood levels during prolonged antifungal therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* [Internet]. 2019;74(8):2341–6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L627951222&from=export>
36. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Spickermann J, Heep M, Peterfaí É, Edwards DJ, et al. Effect of mild and moderate liver disease on the pharmacokinetics of isavuconazole after intravenous and oral administration of a single dose of the prodrug BAL8557. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 2009 Nov [cited 2022 Mar 21];53(11):4885–90. Available from: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.00319-09>
37. 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. *The Lancet* [Internet]. 2016 Feb 20 [cited 2022 Mar 21];387(10020):760–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673615011599/fulltext>
38. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, Vazquez J, Ostrosky-Zeichner L, Rotstein C, et al. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2019 May 30 [cited 2022 Mar 21];68(12):1981–9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/68/12/1981/5115695>
39. Donnelley MA, Zhu ES, Thompson GR. Isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis infections. Vol. 9, *Infection and Drug Resistance*. Dove Medical Press Ltd.; 2016. p. 79–86.
40. 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. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016 Jul 1;16(7):828–37.
41. 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. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2016;16(7):828–37. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L608905688&from=export>
42. Thompson GR, Garcia-Diaz J, Miceli MH, Nguyen MH, Ostrosky-Zeichner L, Young J-AH, et al. Systemic antifungal therapy with isavuconazonium sulfate or other agents in adults with invasive mucormycosis or invasive aspergillosis (non-fumigatus): A multicentre, non-interventional registry study. *Mycoses* [Internet]. 2022;65(2):186–98. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014558145&from=export>

43. R Core Team (2021) R A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [cited 2022 Mar 21]. Available from: [https://www.scirp.org/\(S\(r3nyjo55cop4ud45ai1bun3\)\)/reference/referencespapers.aspx?referenceid=3022946](https://www.scirp.org/(S(r3nyjo55cop4ud45ai1bun3))/reference/referencespapers.aspx?referenceid=3022946)
44. avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.
45. Seidel D, Cornely O, Vehreschild MJGT, Koehler P, Salmanton-García J, Klimko N, et al. Mucormycosis Treated with Isavuconazole: A matched-Pair Analysis from the FungiScope® Registry. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. 2020;7(SUPPL 1): S611–2. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L634731683&from=export>
46. Castejón N, Cappelleri JC, Cuervo J, Lang K, Mehta P, Mokgokong R, et al. social preferences for health states associated with acute myeloid leukemia for patients undergoing treatment in the United Kingdom. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2018 Apr 18;16(1).
47. Stein EM, Yang M, Guerin A, Gao W, Galebach P, Xiang CQ, et al. Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2018 Sep 21;16(1).
48. Liem YS, Bosch JL, Myriam Hunink MG. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: A systematic review and meta-analysis. *Value in Health*. 2008;11(4):733–41.
49. Ara R, Brazier J. Estimating health state utility values for comorbid health conditions using SF-6D data. *Value in Health*. 2011 Jul;14(5):740–5.
50. SEI_MS - 0024343779 - Despacho.
51. Veerareddy PR, Vobalaboina V. Lipid-based formulations of amphotericin B. *Drugs of today* (Barcelona, Spain: 1998) [Internet]. 2004 Feb [cited 2022 Mar 11];40(2):133–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15045035/>
52. Luke RG, Boyle JA. Renal effects of amphotericin B lipid complex. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 1998 May 1 [cited 2022 Mar 21];31(5):780–5. Available from: <http://www.ajkd.org/article/S0272638698700460/fulltext>
53. contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.
54. Castejón N, Cappelleri JC, Cuervo J, Lang K, Mehta P, Mokgokong R, et al. Social preferences for health states associated with acute myeloid leukemia for patients undergoing treatment in the United Kingdom. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2018 Apr 18;16(1).



55. Rogers SN, Miller RD, Ali K, Minhas AB, Williams HF, Lowe D. Patients' perceived health status following primary surgery for oral and oropharyngeal cancer. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006 Oct;35(10):913–9.
56. Stein EM, Yang M, Guerin A, Gao W, Galebach P, Xiang CQ, et al. Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2018 Sep 21;16(1).
57. SEI_MS - 0024343779 - Despacho.



Conitec
Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL