

# Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Abril / 2022

## **Voriconazol para tratamento de pacientes com aspergilose invasiva**

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](mailto:conitec@saude.gov.br)

***Elaboração do relatório***

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

***Elaboração do parecer técnico-científico***

Escola Superior de Ciências da Saúde, Coordenação de Pesquisa e Comunicação Científica, Laboratório de Saúde Baseada em evidências

Fábio Ferreira Amorim (coordenador)

Aline Mizusaki Imoto (vice-coordenadora)

Cláudia Cardoso Gomes da Silva

Cláudia Vicari Bolognani

Leila Bernarda Donato Göttems

Levy Aniceto Santana

Lucas Ribeiro dos Santos

Márcio Luis Duarte

Maria Stella Peccin da Silva

Paulo Ricardo Giusti

Raiza Meira Vieira

Sanderson César Macedo Barbalho

Sérgio Eduardo Soares Fernandes

***Elaboração da avaliação econômica e análise do impacto orçamentário***

Cid Manso de Mello Vianna - UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui - UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

***Monitoramento do Horizonte Tecnológico***

Laís Lessa Neiva Pantuzza – CGITIS/DGITIS/SCTIE/MS

***Revisão***

Stéfani Sousa Borges - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

***Coordenação***

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

***Supervisão***

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto 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 população<sup>1</sup>.

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.

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
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 e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

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

## FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Comparação do sucesso no tratamento em 12 semanas do tratamento com voriconazol versus anfotericina B desoxicolato.....	13
<b>Figura 2.</b> Comparação de sobreviventes em 12 semanas do tratamento com voriconazol versus anfotericina B desoxicolato.....	13
<b>Figura 3.</b> Eventos adversos potencialmente associados a droga do tratamento com voriconazol versus anfotericina B desoxicolato.....	15
<b>Figura 4.</b> Árvore de decisão para o tratamento da AI definitiva/provável em pacientes imunocomprometidos .....	16

## QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	11
<b>Quadro 2.</b> Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante. ....	12
<b>Quadro 3.</b> Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE (resumo).....	15

## TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Eficácia e taxas de mudança da terapia antifúngica randomizada inicial - caso base. Probabilidades.....	17
<b>Tabela 2.</b> Período de tempo (em dias) sob terapia antifúngica e período de internação hospitalar e tempo de terapia inicial antes da troca de terapia antifúngica.....	17
<b>Tabela 3.</b> Percentual de mudança dos antifúngicos de primeira linha pela segunda linha de tratamento, associado ao motivo da mudança. ....	18
<b>Tabela 4.</b> Razão de custo incremental em TRBC das estratégias de tratamento de pacientes com infecção por aspergilose invasiva. ....	19
<b>Tabela 5.</b> Razão de custo incremental em taxa de sobrevida das estratégias de tratamento de pacientes com aspergilose invasiva .....	19
<b>Tabela 6.</b> Impacto orçamentário do uso do voriconazol no tratamento da aspergilose invasiva. ....	20

## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3. RESUMO EXECUTIVO .....	8
4. CONTEXTO .....	10
4.1. Tratamento recomendado.....	10
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	11
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	12
6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia .....	12
6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	14
6.3. Qualidade geral das evidências (GRADE) e qualidade metodológica.....	15
7. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS .....	16
7.1. Análise de custo-efetividade: voriconazol para o tratamento farmacológico de aspergilose invasiva .....	16
7.1.1 Resultados .....	19
7.2. Análise de impacto orçamentário: voriconazol no tratamento da aspergilose invasiva.....	19
8. ACEITABILIDADE.....	20
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	21
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	21
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	22
12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	23
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	24
14. REFERÊNCIAS .....	25
ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS .....	26
ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	58
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	75



## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise das evidências científicas sobre voriconazol para tratamento de pacientes com aspergilose invasiva, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A matéria foi demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). O parecer técnico-científico (PTC) que compõe este relatório foi elaborado pelo Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior de Ciências da Saúde (LabsBE/ ESCS) e os estudos econômicos (avaliação de custo-efetividade e análise de impacto orçamentário) foram elaborados pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro, todos na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Voriconazol versus anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas)

**Indicação:** Tratamento de pacientes diagnosticados com aspergilose invasiva.

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

**Contexto:** A aspergilose é uma doença cujas manifestações clínicas são determinadas pela resposta imune do indivíduo, podendo apresentar-se de forma alérgica, saprofítica ou invasiva. A aspergilose invasiva é considerada uma infecção fúngica oportunista, progressiva, aguda e severa, de mau prognóstico, com o maior risco de vida em doentes imunodeprimidos ou que são sujeitos a terapias agressivas pelo uso de corticoides, antibióticos e drogas imunossupressoras. Os sintomas incluem febre, calafrios, choque, delírio e coágulos sanguíneos. Insuficiência renal e hepática (causando icterícia), além de dificuldade respiratória podem surgir. A morte pode ocorrer rapidamente. A taxa de incidência anual de infecção invasiva por *Aspergillus spp.* é de 12 casos por 1.000.000 hab. O *Aspergillus fumigatus* é responsável por mais de 90% das infecções humanas. Se iniciado precocemente, o tratamento gera um melhor prognóstico.

**Pergunta de pesquisa:** O voriconazol é eficaz e seguro, quando comparado a anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) para o tratamento de pessoas com aspergilose invasiva?

**Evidências clínicas:** A busca de evidências foi realizada nas bases de dados científicas: Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e Web of Science. Foram 986 registros e ao final do processo de seleção de estudos, foram escolhidos três artigos científicos, sendo um estudo clínico randomizado multicêntrico e duas análises post-hoc da amostra original do estudo clínico randomizado multicêntrico citado anteriormente. De acordo com análise dos estudos incluídos, há evidência “baixa” favorável ao uso da tecnologia para o sucesso do tratamento em 12 semanas (RR: 1,67; IC95%: 1,25-2,24; p = 0,0006), sobrevivida em 12 semanas (RR: 1,22; IC95%: 1,02-1,46; p = 0,03) e redução de efeitos adversos diretamente relacionados a droga (RR: 0,55; IC95%: 0,36-0,85; p = 0,008) quando comparada a Anfotericina B desoxicolato. Não houve diferença significativa em relação ao tempo de internação hospitalar e internação na UTI. Porém, deve ser salientado que não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B). Em uma revisão sistemática com metanálise, a eficácia do desoxicolato de anfotericina B e das formulações à base de lipídios foi semelhante. Não há estudo clínico randomizado com amostra grande do complexo lipídico de anfotericina B.

**Evidências econômicas:** Foi conduzida avaliação econômica do tipo árvore de decisão, com horizonte temporal de doze semanas. Considerou-se como desfechos primários de efetividade: sobrevivência ao final do tratamento e sucesso terapêutico como medidas de efetividade. A análise de custo-efetividade mostrou que voriconazol é custo-efetivo, dominando todas alternativas. A análise de sensibilidade determinística não produziu alterações nas conclusões.

**Análise de Impacto Orçamentário:** A análise de impacto orçamentário (AIO) foi realizada para um horizonte temporal de cinco anos. Para a pergunta 1 de pesquisa, a incorporação de voriconazol teria um custo adicional de aproximadamente 198 milhões de reais. Estimou-se também o impacto orçamentário de 100% de voriconazol no tratamento farmacológico de pacientes com aspergilose invasiva. Nesse contexto, ocorreria uma economia da ordem de 83 milhões para a substituição do CLAB pelo voriconazol e de 144 milhões para substituição o ABD pelo voriconazol, em cinco anos.

**Recomendações Internacionais:** Foi realizada busca por recomendações de uso do voriconazol em instituições e agências de ATS. Não foi identificada recomendação do NICE para a tecnologia. CADTH emitiu uma recomendação de reembolso em 2004. SMC e TGA recomendam o uso da tecnologia para o tratamento de pacientes com aspergilose invasiva.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Foi detectada uma tecnologia para compor o esquema terapêutico da candidíase invasiva



**Considerações Finais:** Foi identificada evidência baixa ou muito baixa de benefício no uso da tecnologia para o sucesso do tratamento, sobrevida em 12 semanas e redução de efeitos adversos diretamente relacionados a droga. Porém, deve ser salientado que não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B). Dadas as evidências apresentadas, o uso de voriconazol tem potencial custo-efetivo para o tratamento da aspergilose invasiva.

**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 voriconazol para tratamento de pacientes com aspergilose invasiva. Dentre as justificativas para a recomendação, considerou-se a tecnologia custo-efetiva e que, de acordo com uma certeza de evidência baixa, resulta em maior no sucesso do tratamento, sobrevida em 12 semanas e redução de efeitos adversos diretamente relacionados a droga. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

## 4. CONTEXTO

A aspergilose invasiva é uma condição grave, que tem aumentado sua incidência a cada ano, especialmente pelo aumento do grupo de pessoas sob condições de risco, como o uso de medicamentos imunossupressores no tratamento oncológico e em pessoas transplantadas. Ademais, novas condições associadas ao desenvolvimento dessa condição têm sido descritas como a permanência prolongada em unidades de terapia intensiva e infecções virais graves como a síndrome respiratória aguda grave associada à doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19). Apesar dos avanços das terapias antifúngicas nas últimas décadas, a morbidade e mortalidade relacionadas à aspergilose invasiva permanecem elevadas, especialmente quando o tratamento apropriado é retardado. Nesse aspecto, consensos de especialidades de sociedades científicas publicados nos últimos anos têm sugerido o uso do voriconazol como medicação antifúngica de primeira linha para o tratamento da aspergilose invasiva, porém essa medicação está ausente da Relação Nacional de Medicamentos publicada em 2022. Sendo assim, esse estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis relacionadas à eficácia e segurança do medicamento voriconazol em comparação a anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) para o tratamento da aspergilose invasiva, visando auxiliar na tomada de decisão quanto ao tratamento da aspergilose invasiva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

### 4.1. Tratamento recomendado

Anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal, formulações lipídicas de anfotericina B e o itraconazol estão incorporadas no estoque estratégico do Ministério da Saúde conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, publicada em 2022, sendo atualmente somente o complexo lipídico de anfotericina B e o itraconazol são distribuídos no âmbito do Sistema Único de Saúde para o tratamento da aspergilose invasiva (1).

A dose da anfotericina B desoxicolato recomendada é 0,5 a 1,0 mg/kg por via endovenosa uma vez ao dia em infusão lenta por quatro a seis horas (2,3). Porém seu uso clínico tem sido amplamente substituído pelas formulações lipídicas ou outros agentes antifúngicos que apresentam menor toxicidade, sendo que doses acima de 1,5 mg/Kg/dia não devem ser utilizadas (2). As doses recomendadas das formulações lipídicas para aspergilose invasiva são: (i) anfotericina B lipossomal: 3 a 5 mg/kg por via endovenosa uma vez ao dia e (ii) complexo lipídico de anfotericina B: 5 mg/kg por via endovenosa uma vez ao dia.

A duração mínima do tratamento da aspergilose invasiva com anfotericina B é de 6 a 12 semanas, devendo ser continuado até que todos os sinais e sintomas da infecção tenham desaparecido e por tempo mais prolongado (por meses ou mesmo anos) em pacientes com imunossupressão persistente (2,4).

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A tecnologia avaliada neste relatório é o voriconazol, cujas informações estão apresentadas no **Quadro 1**, abaixo.

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	voriconazol
<b>Apresentação</b>	Comprimidos revestidos de 50 mg ou 200 mg para administração por via oral e em pó liofilizado de 200 mg para administração por via endovenosa (embalagem com 1 frasco-ampola)
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento de aspergilose invasiva; tratamento de infecções invasivas graves por <i>Candida</i> , incluindo candidemia e candidíase esofágica (incluindo <i>C. krusei</i> ) e; tratamento de infecções fúngicas graves causadas por <i>Scedosporium spp.</i> e <i>Fusarium spp.</i>
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento de aspergilose invasiva.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A terapia com voriconazol, deve ser iniciada com o regime de dose de ataque intravenoso, para se obter no Dia 1, concentrações plasmáticas adequadas. O tratamento intravenoso deve durar pelo menos 7 dias antes da troca para terapia oral. Uma vez que o paciente está clinicamente melhor e torna-se tolerante a medicação administrada por via oral, o comprimido oral de voriconazol pode ser utilizado. Devido à alta biodisponibilidade oral (96%), a troca entre a administração intravenosa e a oral é adequada, quando indicada clinicamente
<b>Contraindicações</b>	É contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao voriconazol ou a qualquer componente da fórmula. É contraindicado para menores de 2 anos de idade. A coadministração de voriconazol com diferentes medicamentos é contraindicada, devido ao aumento de concentração plasmática dos fármacos, ocorrência de síndromes associadas e eventos adversos. A bula deve ser consultada.
<b>Eventos adversos</b>	Os eventos adversos mais comumente relatados foram os distúrbios visuais, teste de função hepática anormal, febre, rash, vômitos, náusea, diarreia, cefaleia, edema periférico e dor abdominal. A gravidade dos eventos adversos foi geralmente de leve a moderada. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na análise dos dados de segurança por idade, raça ou sexo.

Fonte: Bulário eletrônico - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para realizar a busca sistematizada por evidências, foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO:

**Quadro 2.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

<b>População</b>	Pacientes com diagnóstico de aspergilose invasiva
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Voriconazol
<b>Comparador</b>	Complexo lipídico de anfotericina B ou anfotericina B desoxicolato
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Melhora clínica e radiológica, tempo de internação hospitalar, tempo de internação na unidade de terapia intensiva, Mortalidade, Efeitos Colaterais, Eventos adversos
<b>Tipo de estudo</b>	Revisão sistemática, ensaio clínico randomizado

Fonte: elaboração própria.

**Pergunta:** O voriconazol é eficaz e seguro, quando comparado a anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) para o tratamento de pessoas com aspergilose invasiva?

Os detalhes sobre as plataformas de buscas consultadas, descritores e operadores booleanos utilizados e critérios de seleção são descritos no Anexo 1 deste relatório.

Ao final da seleção, três estudos foram incluídos: Wingard et al. (2007) (5) e Herbrecht et al. (2015) (6) são análises *post-hoc* na amostra original do terceiro estudo de Herbrecht et al. (2002) (7). Não foi possível a realização de metanálise devido ao fato de todos os estudos incluídos serem provenientes de análise de dados de apenas um estudo.

### 6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

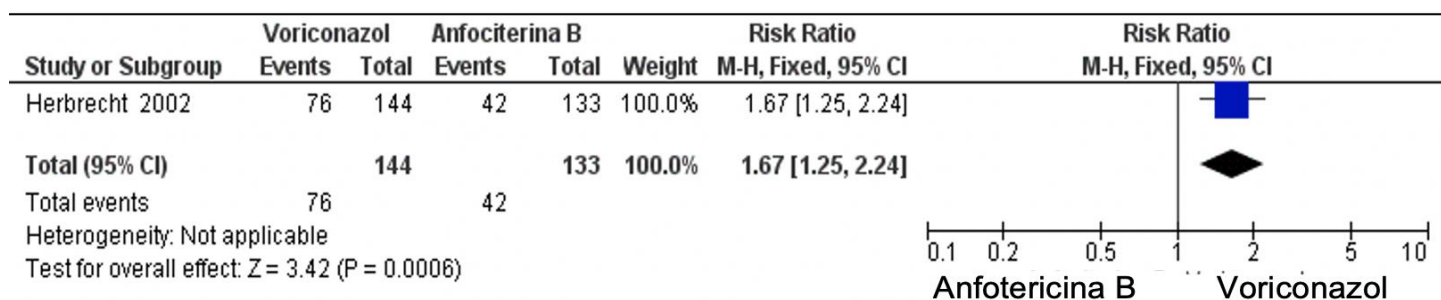
#### Sucesso no tratamento em 12 semanas:

- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Favorável ao voriconazol; RR: 1,67 (IC95%: 1,25-2,24),  $p = 0,0006$ .<sup>7</sup>

\* Calculado a partir dos dados do estudo original de Herbrecht et al. (2002), pois o estudo de Herbrecht et al. (2015) foi uma análise *post-hoc* de dados de pacientes do estudo original.

- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B). Em uma revisão sistemática com metanálise, a eficácia do desoxicolato de anfotericina B e das

formulações à base de lipídios foi semelhante.<sup>8</sup> Não há estudo clínico randomizado com amostra grande do complexo lipídico de anfotericina B.



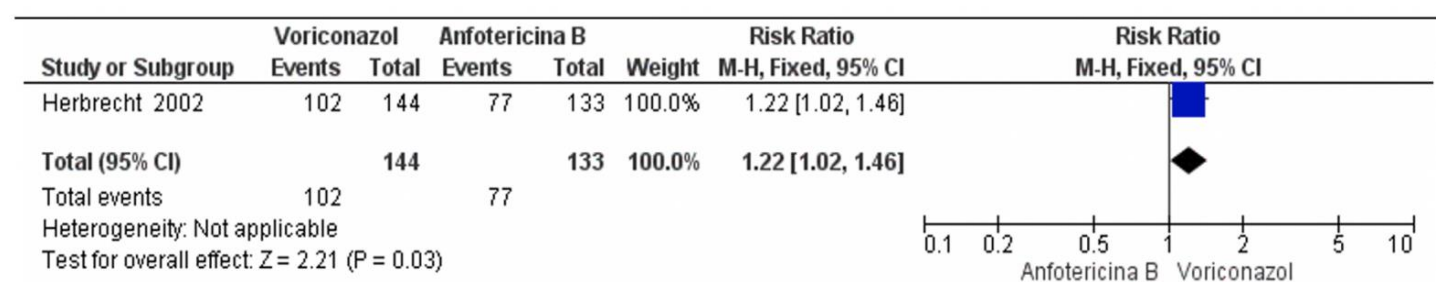
**Figura 1.** Comparação do sucesso no tratamento em 12 semanas do tratamento com voriconazol versus anfotericina B desoxicolato.

### Sobrevida em 12 semanas

- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Favorável ao voriconazol; RR: 1,22 (IC95%: 1,02-1,46), p = 0,03.<sup>7</sup>

\*Calculado a partir dos dados do estudo original de Herbrecht et al. (2002), pois o estudo de Herbrecht et al. (2015) foi uma análise post-hoc de dados de pacientes do estudo original.

- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B). Em uma revisão sistemática com metanálise, a eficácia do desoxicolato de anfotericina B e das formulações à base de lipídios foi semelhante.<sup>8</sup> Não há estudo clínico randomizado com amostra grande do complexo lipídico de anfotericina B.



**Figura 2.** Comparação de sobreviventes em 12 semanas do tratamento com voriconazol versus anfotericina B desoxicolato.

### Dias de internação hospitalar até 12ª semana

- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Sem diferença significativa; p = 0,11.<sup>5</sup>
- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B).



## Dias de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) até 12ª semana

- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Sem diferença significativa;  $p = 0,20$ .<sup>5</sup>
- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B).

## Consultas médicas totais

- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Sem diferença significativa,  $p = 0,20$ .<sup>5</sup>
- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B).

## Consultas com médico especialista

- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Sem diferença significativa,  $p = 0,11$ .<sup>5</sup>
- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B).

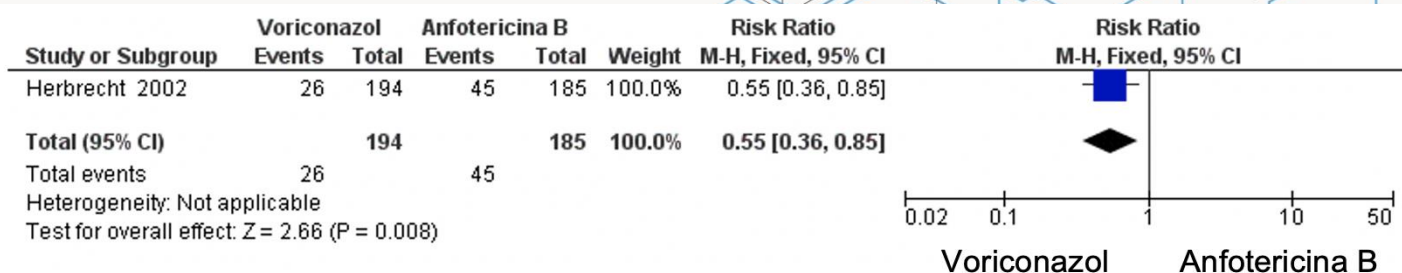
## Consultas com médico generalista

- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Sem diferença significativa,  $p = 0,69$ .<sup>5</sup>
- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B).

## 6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Eventos adversos

- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Favorável ao voriconazol; RR: 0,55 (IC95%: 0,36-0,85),  $p = 0,008$ .<sup>7</sup>
- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B).



**Figura 3.** Eventos adversos potencialmente associados a droga do tratamento com voriconazol versus anfotericina B desoxicolato.

### 6.3. Qualidade geral das evidências (GRADE) e qualidade metodológica

Com base no processo de avaliação da qualidade da evidência pela ferramenta GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*), a qualidade global das evidências foi classificada como baixa para todos os desfechos analisados, pois, na avaliação quanto a inconsistência e imprecisão, os riscos foram considerados graves devido aos dados serem procedentes de apenas um estudo com menos de 400 participantes. Já, quanto a evidência indireta e o risco de viés, os riscos foram considerados como não graves (Quadro 3).

**Quadro 3.** Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE (resumo).

Desfecho	Grau de certeza	Importância
Sucesso no tratamento (avaliado com: resolução dos sinais e sintomas e mais de 90% das lesões por aspergilose. As respostas parciais foram definidas como a melhora em 50% dos achados radiológicos.)	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
Sobrevida em 12 semanas	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
Dias de internação hospitalar	⊕⊕○○ Baixo	IMPORTANTE
Dias de internação UTI	⊕⊕○○ Baixo	IMPORTANTE
Eventos adversos potencialmente associados a droga	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO

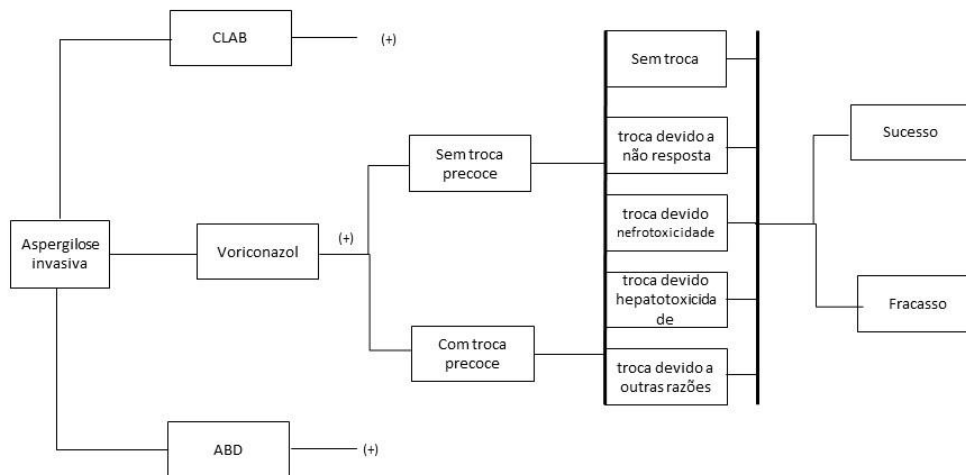
A qualidade metodológica dos estudos primários foi avaliada por meio da ferramenta *Cochrane Risk-of-Bias tool for Randomized Trials* (RoB 2) e pôde ser classificada como “algumas preocupações”. Os detalhes de ambas as avaliações estão descritos no **Anexo 1** deste relatório.

## 7. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS

### 7.1. Análise de custo-efetividade: voriconazol para o tratamento farmacológico de aspergilose invasiva

Um modelo analítico de decisão foi desenvolvido para avaliar a razão de custo-efetividade do tratamento farmacológico da aspergilose invasiva (AI), em pacientes imunocomprometidos, empregando-se na estratégia de tratamento os seguintes medicamentos: (a) complexo lipídico de anfotericina B (CLAB); (b) anfotericina B desoxicolato (ABD); (c) voriconazol. Para o desenvolvimento do modelo foi utilizado o *software* Excel.

A **Figura 4** é a representação da árvore de decisão projetada para estimar os custos e as consequências da duração de um episódio de AI tratado (12 semanas).



**Figura 4.** Árvore de decisão para o tratamento da AI definitiva/provável em pacientes imunocomprometidos

Fonte: Adaptado de(Wenzel *et al.*, 2005). Legenda: CLAB: Complexo Lipídico de Anfotericina B, ABD: Anfotericina B desoxicolato; (+): caminho do tratamento.

Após o tratamento inicial, pacientes com resposta inadequada à terapia ou que experimentaram toxicidade grave, alteram seu caminho para qualquer outra terapia antifúngica. As opções farmacoterapêuticas foram: (a) nenhuma mudança em relação à terapia antifúngica inicial, (b) mudança precoce na terapia devido a toxicidade grave (nos primeiros 4 dias), (c) troca devido à não resposta, (d) mudança devido a toxicidade renal importante, (e) troca devido a hepatotoxicidade importante e (f) mudança devido a qualquer outro motivo. As probabilidades de transição devido aos efeitos adversos estão relacionadas na tabela a seguir.



**Tabela 1.** Eficácia e taxas de mudança da terapia antifúngica randomizada inicial - caso base. Probabilidades

	Probabilidades de cada braço		
	ABD <sup>1</sup>	CLAB <sup>2</sup>	Voriconazol <sup>1</sup>
<b>Sem alteração da terapia inicial</b>	0,263	0,616	0,715
<b>Mudanças na terapia de antifúngica relacionadas a</b>			
Toxicidade precoce grave	0,195		0,028
Não resposta ou resposta clínica insatisfatória	0,150	0,197	0,132
Insuficiência renal	0,308		
Hepatotoxicidade	0,023	0,042	0,028
Outros motivos	0,060	0,145	0,097
<b>Total de substituições por outros antifúngicos</b>	0,736	0,385	0,285
<b>Total de tratamentos bem-sucedidos, inclusive trocas</b>	0,316	0,490	0,528
<b>Falhas (mortes incluídas)</b>	0,684	0,510	0,472
Mortalidade por todas as causas	0,421	0,240	0,292

Fonte: 1 - (Wenzel *et al.*, 2005); 2 - (Chandrasekar, 2008; Ostermann *et al.*, 2014; Tiphine, Letscher-Bru e Herbrecht, 1999)

O período de internação hospitalar com uso de medicação para infecção invasiva por *Aspergillus spp.*, para os pacientes que não trocaram de medicação, pode ser visualizado na tabela a seguir. A medicação oral é usada no domicílio do paciente.

**Tabela 2.** Período de tempo (em dias) sob terapia antifúngica e período de internação hospitalar e tempo de terapia inicial antes da troca de terapia antifúngica.

	ABD <sup>1</sup>	CLAB <sup>2</sup>	Voriconazol <sup>1</sup>
<b>Período de terapia antifúngica (dias)</b>			
Com terapia intravenosa	21	8	14
Com terapia oral	20		50
<b>Período de hospitalização (dias)</b>			
Em UTI	4	4	4
Em enfermaria	17	4	19
<b>Tempo de terapia inicial, antes da troca (dias)</b>			
<i>Razão da descontinuação</i>			
Toxicidade precoce grave	3		3
Não resposta ou resposta clínica insatisfatória	16	19	26
Hepatotoxicidade	16	19	26
Outros motivos	16	19	26

Fonte: 1 - (Wenzel *et al.*, 2005); 2 - (Chandrasekar, 2008; Ostermann *et al.*, 2014; Tiphine, Letscher-Bru e Herbrecht, 1999)

O modelo considerou as trocas dos medicamentos empregados em cada braço, no tratamento primário, por outros antifúngicos alternativos. Utilizou-se o mesmo percentual de uso do voriconazol para o CLAB, trocando-se a

indicação do CLAB por voriconazol. A tabela a seguir apresenta o percentual de troca de ABD, CLAB e voriconazol por outras terapêuticas, além do motivo da mudança.

**Tabela 3.** Percentual de mudança dos antifúngicos de primeira linha pela segunda linha de tratamento, associado ao motivo da mudança.

	Probabilidades de cada braço (%)		
	ABD	CLAB	Voriconazol
<b>Motivo da alteração de terapia (troca)</b>			
<b>Toxicidade precoce grave</b>			
Troca por ABD	0,0	-	8,9
Troca por CLAB	66,7	-	91,1
Troca por ABD + itraconazol oral	0,3	-	0,0
Troca por CLAB + itraconazol oral	33,0	-	0,0
<b>Não resposta ou resposta clínica insatisfatória</b>			
Troca por ABD	38,2	21,6	21,6
Troca por CLAB	26,0	59,0	59,0
Troca por ABD + itraconazol oral	5,7	15,8	15,8
Troca por CLAB + itraconazol oral	30,1	3,6	3,6
<b>Insuficiência renal</b>	<b>0,308</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Troca por ABD	6,7	-	-
Troca por CLAB	86,6	-	-
Troca por ABD + itraconazol oral	6,7	-	-
<b>Hepatotoxicidade</b>			
Troca por ABD	72,1	93,2	93,2
Troca por CLAB	27,9	6,8	6,8
<b>Outros motivos</b>			
Troca por ABD	49,0	6,3	6,3
Troca por CLAB	49,0	93,7	93,7
Troca por ABD + itraconazol oral	2,0	0,0	0,0

Fonte: Utilizou-se (Calabró e Follador, 2003; Wenzel *et al.*, 2005), trocando-se AB Lipossomal por CLAB. Considerou-se que a proporção dos medicamentos utilizados no resgate dos pacientes utilizando CLAB igual a do voriconazol. Nessa situação, empregou-se o voriconazol no lugar do CLAB.

As incertezas do modelo foram analisadas através de análise de sensibilidade determinística. Não se utilizou desconto, pois o período analisado foi menor que 1 ano. Os custos dos medicamentos estão de acordo com valores encontrados em bases de compras públicas. Na análise de sensibilidade determinística univariada as correlações entre as variáveis foram consideradas para se verificar o impacto das alterações nas probabilidades de ocorrência de efeitos adversos e na variação do custo de aquisição dos medicamentos.

### 7.1.1 Resultados

Para a efetividade medida na taxa de resposta bem-sucedida (TRBS), o resultado árvore de decisão realizada para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), encontra-se abaixo. O voriconazol dominou as formulações CLAB e ABD.

**Tabela 4.** Razão de custo incremental em TRBC das estratégias de tratamento de pacientes com infecção por aspergilose invasiva.

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (TRBS)	Δ Efetividade	RCEI (R\$/ TRBS)
Voriconazol	14.768		0,528		27.969,69
CLAB	20.935	6.616	0,490	-0,038	Dominado
ABD	25.529	4.594	0,316	-0,174	Dominado

Legenda: Δ - diferença incremental. Fonte: Elaboração própria

A tabela a seguir apresenta os resultados da análise com a efetividade medida de acordo com a sobrevida. Nessa condição, o voriconazol e o CLAB tiveram uma relação de custo-efetividade positiva, dominando a estratégia ABD. Por sua vez, devido ao alto valor da RCEI para o CLAB, o voriconazol pode ser considerado como a estratégia mais custo efetiva.

**Tabela 5.** Razão de custo incremental em taxa de sobrevida das estratégias de tratamento de pacientes com aspergilose invasiva

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (sobrevida)	Δ Efetividade	RCEI (R\$/ sobrevida)
Voriconazol	14.768		0,708		20.858,76
CLAB	20.935	6.616	0,76	0,042	157.523,81
ABD	25.529	4.594	0,579	-0,141	Dominado

Legenda: Δ - diferença incremental; RCEI – razão de custo-efetividade incremental. Obs.: Efetividade em taxa de sobrevida. Fonte: Elaboração própria

As incertezas do modelo foram verificadas através de análise de sensibilidade determinística univariada, para as probabilidades de ocorrência de efeitos adversos e na variação de 50% do custo de aquisição dos medicamentos. Nenhuma dessas análises produziu modificação da condição inicial, tanto para a efetividade medida em taxa de resposta bem-sucedida (TRBS), como em sobrevida. O CLAB e o ABD continuam sendo estratégias dominadas.

## 7.2. Análise de impacto orçamentário: voriconazol no tratamento da aspergilose invasiva

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário (AIO), na perspectiva do SUS, com a simulação da incorporação do voriconazol para o tratamento de pacientes com aspergilose invasiva, no horizonte temporal de 5 anos.

A pergunta que se desejou responder foi: Qual o impacto orçamentário incremental, considerando respectivamente o horizonte temporal de cinco anos, na perspectiva do SUS, do uso do medicamento no tratamento da aspergilose invasiva?

Empregou-se o método da demanda aferida. Na ausência de dados sobre a incidência da aspergilose invasiva (Brasil, 2021a) inferiu-se 12,3 caso por milhão de pessoas (Nucci e Marr, 2005). Os custos, bem como as probabilidades de ocorrência de aspergilose invasiva (AI), morte e sobrevivência, assumidas na AIO foram àqueles adotados na avaliação econômica. Para um total de 2.710 indivíduos tratados em 5 anos, teríamos um custo adicional de R\$16.710.231,96 e R\$29.214.140,42 se usássemos o CLAB e o ABD, ao invés do voriconazol. O gasto total estimado em cinco anos para o uso do voriconazol foi de aproximadamente 198 milhões de reais, para o CLAB 280 milhões de reais e para o ABD 342 milhões de reais. A economia do uso do voriconazol é em torno de 83 milhões para a substituição do CLAB e de 144 milhões para o ABD (tabela 6).

**Tabela 6.** Impacto orçamentário do uso do voriconazol no tratamento da aspergilose invasiva.

Ano	Casos	Voriconazol (1) R\$	CLAB (2) R\$	ABD (3) R\$	(2 - 1) R\$	(3 - 1) R\$
2022	2.642	39.024.707,01	55.318.694,28	67.511.135,75	16.293.987,27	28.486.428,75
2023	2.660	39.289.147,65	55.693.546,84	67.968.607,18	16.404.399,19	28.679.459,53
2024	2.678	39.543.499,90	56.054.098,78	68.408.626,09	16.510.598,89	28.865.126,19
2025	2.694	39.787.759,02	56.400.343,43	68.831.184,31	16.612.584,41	29.043.425,29
2026	2.710	40.021.628,56	56.731.860,52	69.235.768,98	16.710.231,96	29.214.140,42
Total		197.666.742,13	280.198.543,85	341.955.322,31	82.531.801,72	144.288.580,17

## 8. ACEITABILIDADE

A solicitação de incorporação do voriconazol para tratamento de pacientes com aspergilose invasiva foi proveniente da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (SVS/MS), que destacou os seguintes aspectos, dentre outros:

- O medicamento deve ser usado em pacientes com aspergilose invasiva definitiva ou provável, com mais de 12 anos de idade, imunocomprometidos e imunossuprimidos, tais como aqueles com malignidade hematológica e neutropenia prolongada ou submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas, transplante de fígado ou infecção subjacente por HIV, atendidos nos serviços de saúde, a fim de reduzir o número óbitos evitáveis;



- Desde o início dos anos 2000, agentes antifúngicos azólicos (itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol) são recomendados para o tratamento da AI e outras formas de aspergilose, assim como para outras micoses invasivas, assim define o Guia Prático para diagnóstico e manejo da aspergilose: 2016 atualizado pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas;
- A Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2021, com orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19, recomenda a utilização do voriconazol na aspergilose pulmonar, de tratamento muito semelhante à AI;
- O voriconazol atende às necessidades dos países de baixa renda e aos critérios assegurados pela OMS para medicamentos (acessível, disponível no mercado e de preço também acessível, além de ser seguro e eficaz, tendo um menor leque de eventos adversos).

Supõe-se que haverá ampla aceitabilidade em relação à utilização do voriconazol, pelas partes interessadas, tendo em vista que o tratamento adequado da AI leva ao possível controle da doença.

## 9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O voriconazol é um medicamento que pode ter sua administração endovenosa ou oral, portanto, hospitais públicos estão amplamente capacitados para seu uso, não sendo necessária a capacitação de pessoal ou adequação de infraestrutura para utilização da tecnologia, o que viabiliza a implementação do voriconazol no âmbito de rotina de serviços de saúde de diferentes complexidades.

Na hipótese de incorporação, o medicamento seria adquirido de forma centralizada pelo Ministério da Saúde.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse relatório buscou avaliar as melhores evidências disponíveis relacionadas a eficácia e a segurança do medicamento voriconazol em comparação a anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) para o tratamento da aspergilose invasiva. Foi identificada evidência baixa ou muito baixa de benefício no uso da tecnologia para o sucesso do tratamento, sobrevida em 12 semanas e redução de efeitos adversos diretamente relacionados a droga. Porém, deve ser salientado que não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B). Em uma revisão sistemática com metanálise, a eficácia do desoxicolato de anfotericina B e das formulações à base de lipídios foi semelhante. Não há

estudo clínico randomizado com amostra grande avaliando o tratamento da aspergilose invasiva com complexo lipídico de anfotericina B.

A avaliação econômica do voriconazol e seus comparadores identificou que ele é custo-efetivo. Para a efetividade medida na taxa de resposta bem-sucedida (TRBS), o voriconazol dominou as formulações CLAB e ABD. Nos resultados da análise com a efetividade medida de acordo com a sobrevida, o voriconazol e o CLAB tiveram uma relação de custo-efetividade positiva, dominando a estratégia ABD. Mas devido ao alto valor da razão de custo efetividade incremental (RCEI) para o CLAB (R\$157.523,81/probabilidade de sobreviver), o voriconazol pode ser considerado como a estratégia mais custo efetiva (R\$20.858,76/probabilidade de sobreviver).

A estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação do voriconazol para o tratamento da AI em pacientes sintomáticos para infecção por *Aspergillus spp.* invasiva, definitiva ou provável, imunocomprometidos e imunossuprimidos, teria uma economia de aproximadamente 83 milhões para a substituição do CLAB e de 144 milhões para o ABD pelo voriconazol.

## 11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por recomendações de uso do voriconazol em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>2</sup>, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>3</sup>, *Therapeutic Goods Administration (TGA)*<sup>4</sup> e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*<sup>5</sup>. Foram encontradas as seguintes análises:

- NICE: Não foi identificada recomendação para voriconazol.
- CADTH: Há uma recomendação de reembolso para o voriconazol, relativa ao ano de 2004, no tratamento de aspergilose invasiva.
- TGA: Em 2017 a agência recomendou o uso de voriconazol comprimido 50mg e 200mg e pó liofilizado 200mg para administração endovenosa no tratamento de aspergilose invasiva.
- SMC: A agência recomenda ao sistema de saúde escocês o uso do voriconazol suspensão oral de 40 mg/mL apenas em casos suspeitos ou confirmados de aspergilose invasiva, devendo ser administrado principalmente a pacientes imunocomprometidos com infecções progressivas, possivelmente com risco de vida.

<sup>2</sup> Disponível em <https://www.nice.org.uk/>.

<sup>3</sup> Disponível em <https://www.cadth.ca/>.

<sup>4</sup> Disponível em <https://www.tga.gov.au/>

<sup>5</sup> Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

## 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 aspergilose invasiva.

A busca foi realizada no dia 28 de março de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca: (i) Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Aspergillosis Invasive** | Phase 3, 4; e (ii) Cortellis: Current Development Status ( Indication ( **Aspergillus infection** ) Status ( Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical ) Link to highest status ).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 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, detectou-se uma tecnologia para compor o esquema terapêutico da candidíase invasiva (Quadro 4).

**Quadro 4.** Medicamentos potenciais para o tratamento da aspergilose invasiva.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a indicação em análise
Rezafungin	Inibidor de 1,3 beta glucano sintase	Intravenosa	Fase 3 <sup>b</sup>	<b>Anvisa, EMA e FDA:</b> Sem registro

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov).  
Atualizado em 20 de março de 2022.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; E..MA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

<sup>a</sup> Recrutando;

<sup>b</sup> Concluído.

O rezafungin também é um composto de equinocandina de ação prolongada e um inibidor da beta-1,3-glucano sintase, que está em fase 3 de pesquisa clínica para o potencial tratamento da candidemia e candidíase invasiva, incluindo subconjuntos de *Candida auris* resistente à equinocandina e *Aspergillus* resistente a azolisola, e para a prevenção de doenças fúngicas invasivas em receptores de transplante de sangue e medula óssea.<sup>9-11</sup>



## 13. 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 voriconazol para tratamento de pacientes com aspergilose invasiva. Dentre as justificativas para a recomendação, considerou-se a tecnologia custo-efetiva e que, de acordo com uma certeza de evidência baixa, resulta em maior no sucesso do tratamento, sobrevida em 12 semanas e redução de efeitos adversos diretamente relacionados a droga.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.





## 14. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
2. Patterson T. Treatment and prevention of invasive aspergillosis. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-invasive-aspergillosis?search=aspergillosis&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-invasive-aspergillosis?search=aspergillosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2).
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Brasília: ANVISA [Internet]. 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351533487201467/?substancia=789>.
4. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;63(4):433-42.
5. Wingard JR, Herbrecht R, Mauskopf J et al. Resource use and cost of treatment with voriconazole or conventional amphotericin B for invasive aspergillosis. Transpl Infect Dis. 2007;9(3):182-8.
6. Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole *versus* amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. Clin Infect Dis. 2015;60(5):713-20.
7. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole *versus* amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002;347(6):408-15.
8. Steimbach LM, Tonin FS, Virtuoso S et al. Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-A systematic review and meta-analysis. Mycoses. 2017;60(3):146-154.
9. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em março de 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
10. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. Acessado em março de 2022. Disponível em: [www.cortellis.com](http://www.cortellis.com).
11. Ham YY, Lewis JS 2nd, Thompson GR 3rd. Rezafungin: a novel antifungal for the treatment of invasive candidiasis. Future Microbiol. 2021 Jan;16(1):27-36. doi: 10.2217/fmb-2020-0217. PMID: 33438477.



## ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

### Parecer Técnico-Científico

**Voriconazol *versus* anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) para pacientes com aspergilose invasiva**

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do voriconazol *versus* anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para pacientes com aspergilose invasiva, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), sendo então, esse parecer técnico-científico (PTC) elaborado pelo Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior de Ciências da Saúde (LabSBE/ESCS), com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do voriconazol *versus* complexo lipídico de anfotericina B ou anfotericina B desoxicolato para pacientes com aspergilose invasiva na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

### 3. CONTEXTO

A aspergilose invasiva é uma condição grave, que tem aumentado sua incidência a cada ano, especialmente pelo aumento do grupo de pessoas sob condições de risco, como o uso de medicamentos imunossupressores no tratamento oncológico e em pessoas transplantadas. Ademais, novas condições associadas ao desenvolvimento dessa condição têm sido descritas como a permanência prolongada em unidades de terapia intensiva e infecções virais graves como a síndrome respiratória aguda grave associada à doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19). Apesar dos avanços das terapias antifúngicas nas últimas décadas, a morbidade e mortalidade relacionadas à aspergilose invasiva permanecem elevadas, especialmente quando o tratamento apropriado é retardado. Nesse aspecto, consensos de especialidades de sociedades científicas publicados nos últimos anos têm sugerido o uso do voriconazol como medicação antifúngica de primeira linha para o tratamento da aspergilose invasiva, porém essa medicação está ausente da Relação Nacional de Medicamentos publicada em 2022. Sendo assim, esse estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis relacionadas à eficácia e segurança do medicamento voriconazol em comparação a anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) para o tratamento da aspergilose invasiva, visando auxiliar na tomada de decisão quanto ao tratamento da aspergilose invasiva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

#### 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Os conídeos (esporos) das diversas espécies de *Aspergillus* estão presentes de forma ubíqua na natureza, possuindo carga de superfície, hidrofobicidade e tamanho (2 a 5  $\mu\text{m}$ ) que propiciam a propagação pelo ar. Dessa forma, evitar a inalação desses esporos ao longo da vida é praticamente inevitável.<sup>1-4</sup> Porém, a maior parte dos contatos com os conídeos inalados não leva a repercussões, sendo que a invasão de tecidos humanos com desenvolvimento de infecção, denominada aspergilose invasiva, é uma condição incomum, em grande parte dependente da resposta imune do hospedeiro, pois o sistema imunológico reage de forma altamente coordenada e eficiente para eliminação rápida do agente infeccioso logo após a exposição.<sup>1-6</sup> Sendo assim, na ausência de uma resposta adequada do organismo os conídeos podem colonizar as vias aéreas e seios da face ou levar a diversas condições, como a aspergilose broncopulmonar alérgica, aspergiloma (bola fúngica), aspergilose pulmonar crônica e aspergilose invasiva.<sup>1</sup> Entre essas condições, a última é a forma mais perigosa de doença, sendo observada principalmente em pessoas com imunossupressão, como pacientes em tratamento de neoplasias hematológicas, transplante de células hematopoiéticas, uso prolongado de corticosteroides, uso de agentes biológicos e transplante de órgãos sólidos.<sup>1-6</sup> Algumas imunodeficiências hereditárias também podem estar associadas a um risco aumentado de aspergilose pulmonar, como a doença granulomatosa crônica.<sup>1,2</sup>



A maioria das infecções invasivas são causadas pelos membros do complexo do *Aspergillus fumigatus*.<sup>1,4,7</sup> Em um estudo realizado em 24 centros de transplantes dos Estados Unidos da América (EUA), a maioria dos casos de aspergilose invasiva foi relacionada ao complexo *Aspergillus fumigatus* (67,4%), seguido do complexo *Aspergillus flavus* (13,2%), complexo *Aspergillus niger* (8,7%), complexo *Aspergillus terreus* (7,4%), complexo *Aspergillus ustus* (2,7%) e complexo *Aspergillus versicolor* (2,3%).<sup>8</sup> A quantidade de pessoas acometidas por esses agentes infecciosos tem aumentado a cada ano, especialmente pelo incremento das pessoas em risco decorrente de melhorias no tratamento oncológico, desenvolvimento de drogas imunossupressoras novas e aprimoramento diagnóstico.<sup>1,9</sup> Ademais, novas condições associadas ao desenvolvimento de aspergilose invasiva têm sido descritas como a permanência prolongada em unidades de terapia intensiva e terapias com receptores de antígeno quimérico de células T.<sup>1,9,10</sup>

Pacientes críticos com internação em UTI frequentemente possuem diversos fatores de risco para aspergilose invasiva associados como doença pulmonar prévia, neoplasia, uso de corticosteroides e prejuízo do transporte mucociliar.<sup>1,4</sup> Infecções virais graves como as causadas pela influenza, vírus sincicial respiratório e, mais recentemente, o vírus da síndrome respiratória aguda grave associada ao coronavírus 2 (SARS-CoV-2), também estão associadas a um risco maior para o desenvolvimento de aspergilose pulmonar.<sup>1,4,11,12</sup> Na COVID-19, o SARS-CoV-2 danifica os pneumócitos, fornecendo uma porta de entrada potencial para colonização. Além disso, é frequente o uso de corticosteroides por tempo prolongado e de imunomoduladores, como o tocilizumabe e o baricitinibe, durante o tratamento desses pacientes.<sup>1,4,12-15</sup>

A natureza da imunossupressão, incluindo o grau, a duração e o tipo do imunocomprometimento e terapias concomitantes influenciam a apresentação da doença. Assim, a aspergilose invasiva pode se manifestar pelo acometimento das vias aéreas (por exemplo, traqueobronquite e rinosinusite) e pulmões até o envolvimento de outros órgãos, como infecção do sistema nervoso central, do trato gastrointestinal, dos olhos, da pele, endocardite e doença disseminada.<sup>1,4</sup> Entre essas, a forma mais comumente diagnosticada é a pulmonar, sendo febre, dor torácica tipo pleurítica e hemoptise em um paciente com neutropenia, a tríade clássica da aspergilose pulmonar, embora o quadro clínico possa ser bastante inespecífico pela possibilidade de associação com diversos sinais e sintomas.<sup>1,2,4</sup> Dessa forma, é importante um conhecimento acurado da equipe em relação a essa condição para a suspeita precoce, especialmente em pacientes imunossuprimidos pela possibilidade de evoluírem com sintomas menos evidentes.<sup>1</sup> Nesse aspecto, os exames de imagem são importantes, embora também possam ser inespecíficos.<sup>1,4,16-19</sup> A tomografia computadorizada (TC) de tórax tipicamente pode mostrar nódulos únicos ou múltiplos (com ou sem cavitação), consolidações focais e infiltrado peribrônquico (com ou sem padrão de árvore em brotamento) e derrame pleural.<sup>1,4,16-18</sup> Nesse caso, a identificação do sinal do halo (nódulo circundado por opacidade em vidro fosco) e do crescente aéreo (nódulo com escavação, contendo material com densidade de partes moles e separado da parede por pequeno espaço aéreo em forma de crescente) em um paciente neutropênico ou imunocomprometido é sugestivo do diagnóstico.<sup>16-21</sup> Porém, esses achados podem ser vistos em outras infecções fúngicas ou por outros microrganismos, como a tuberculose, sendo que o sinal do halo também pode ser observado em infecções pela *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>2,4</sup>



Ademais, as hifas vegetativas podem ainda penetrar os tecidos e o sangue e propagar por via hematogênica para diversos órgãos e sistema, incluindo o sistema nervoso central, coração, olhos, fígado e rins.<sup>1,2,4</sup> O envolvimento do sistema nervoso central pode ser decorrente de extensão direta dos seios paranasais ou disseminação hematogênica. Os pacientes podem apresentar convulsões e sinais neurológicos focais, como hemiparesia, sendo que os exames de imagem podem mostrar lesões com realce pelo contraste em anel, consistentes com abscessos cerebrais, infarto cortical e subcortical cerebral (com ou sem hematomas sobrepostos) e espessamento da mucosa de um seio paranasal com realce dural intracraniano secundário consistente com extensão direta dos seios da face. Em alguns casos, podem ocorrer aneurismas micóticos, que ao romperem podem se apresentar como acidente vascular cerebral hemorrágico e/ou empiema.<sup>1-3,22,23</sup> A endoftalmite também pode ser decorrente de inoculação direta após trauma ou disseminação hematogênica, sendo o prognóstico ruim com perda da visão e necessidade de enucleação em alguns casos.<sup>1,2,24,25</sup> O prognóstico da aspergilose disseminada é reservado, chegando a praticamente a 100% na endocardite.<sup>4</sup>

A identificação de *Aspergillus spp* em cultura de um local normalmente estéril ou a identificação em cultura associada à evidência de invasão tecidual em exame histopatológico confirma o diagnóstico de aspergilose invasiva. No entanto, a realização de biópsia nem sempre é possível, sendo assim, métodos terapêuticos não invasivos são estratégias racionais para estabelecer o diagnóstico em um momento inicial, como o uso de biomarcadores séricos, como galactomanana, e identificação do agente infeccioso por reação em cadeia da polimerase em amostras de escarro e/ou lavado broncoalveolar.<sup>17,27-29</sup>

A mortalidade e a morbidade relacionadas à aspergilose invasiva permanecem elevadas apesar dos avanços ocorridos nas últimas décadas, sendo de aproximadamente 20% a mortalidade em até seis semanas.<sup>1,30-32</sup> Esses desfechos são ainda piores quando ocorre atraso no diagnóstico e no início da terapia antifúngica apropriada.<sup>1,5,33</sup> Nesse aspecto, a otimização terapêutica inclui o diagnóstico precoce, instituição rápida da terapia antifúngica e manejo cirúrgico do sítio da infecção quando apropriado.<sup>1,2,5</sup> A redução dos medicamentos imunossupressores, quando viável, é outro componente importante no manejo dessa infecção.<sup>1,5</sup> Entre os agentes antifúngicos, três classes estão disponíveis para o tratamento da aspergilose: polienos, triazóis e equinocandinas.<sup>1,5</sup> Nesse aspecto, consensos de sociedades científicas foram publicados nos últimos anos, incorporando os avanços das evidências relacionadas ao uso de novas terapias antifúngicas no tratamento da aspergilose invasiva.<sup>28,34-39</sup>

### 3.2. Tratamento recomendado

Anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal, formulações lipídicas de anfotericina B e o itraconazol estão incorporadas no estoque estratégico do Ministério da Saúde conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, publicada em 2022, porém, somente o complexo lipídico de anfotericina B e o itraconazol são distribuídos pelo Ministério da Saúde no Sistema Único de Saúde para o tratamento da aspergilose invasiva

A anfotericina B é antifúngico da classe dos polienos de amplo espectro, incluindo o *Aspergillus spp*, a maioria das *Candida spp*, fungos da ordem Mucorales.<sup>41,42</sup> Sua ação antifúngica é decorrente da interrupção da síntese da

parede celular de fungos por sua capacidade de se ligar a esteróis, especialmente o ergosterol, levando a formação de poros na parede celular e extravasamento dos componentes celulares.<sup>41</sup> Porém, *Aspergillus terreus*, *Candida lusitanae*, *Scedosporium spp*, alguns *Fusarium spp* e fungos dermatófitos que causam a cromoblastomicose geralmente são resistentes a esse agente antifúngico.<sup>5,41-44</sup>

Apesar da introdução de novos agentes antifúngicos, a anfotericina B continua sendo utilizada para o tratamento de muitas infecções fúngicas invasivas,<sup>41</sup> estando disponível sob a forma de anfotericina B desoxicolato e de formulações lipídicas de anfotericina B (anfotericina B lipossomal e complexo lipídico de anfotericina B) para administração por via endovenosa.<sup>45</sup>

No tratamento da aspergilose invasiva, a dose da anfotericina B desoxicolato recomendada é 0,5 a 1,0 mg/kg por via endovenosa uma vez ao dia em infusão lenta por quatro a seis horas.<sup>5,45</sup> Porém seu uso clínico tem sido amplamente substituído pelas formulações lipídicas ou outros agentes antifúngicos que apresentam menor toxicidade, sendo que doses acima de 1,5 mg/Kg/dia não devem ser utilizadas.<sup>5</sup> A principal via de eliminação da anfotericina B ainda não é conhecida, sendo que as excreções urinária e biliar representam menos de 5% da dose administrada. As concentrações séricas não são influenciadas pela função hepática ou renal ou pela hemodiálise ou diálise peritoneal. Desse modo, não é necessário o ajuste da dose em pacientes com disfunção renal ou hepática. Porém, pode ser optada por uma posologia com doses em dias alternados ou a divisão da dose diária em duas administrações em pacientes com injúria renal.<sup>5,41</sup>

As formulações à base de lipídios de anfotericina B foram introduzidas na tentativa de reduzir as toxicidades associadas ao desoxicolato de anfotericina B, permitindo ainda o uso de doses maiores com menor ocorrência de efeitos colaterais,<sup>5,41,46,47</sup> porém apresentam um custo maior.<sup>41</sup> Em uma revisão sistemática com metanálise, a eficácia do desoxicolato de anfotericina B e das formulações à base de lipídios foi semelhante.<sup>48</sup> As doses recomendadas das formulações lipídicas para aspergilose invasiva são: (1) anfotericina B lipossomal: 3 a 5 mg/kg por via endovenosa uma vez ao dia e (2) complexo lipídico de anfotericina B: 5 mg/kg por via endovenosa uma vez ao dia. Porém, essa última apresentação ainda não foi avaliada para o tratamento da aspergilose invasiva em estudos clínicos randomizados maiores. Doses superiores podem ser necessárias para casos isolados menos suscetíveis, infecção progressiva e aspergilose disseminada ou do sistema nervoso central.<sup>5</sup> Assim como para o desoxicolato de anfotericina B, não é necessário o ajuste da dosagem em pacientes com disfunção renal ou insuficiência hepática.<sup>5</sup>

Assim como recomendado para o voriconazol, de um modo geral, a duração mínima do tratamento da aspergilose invasiva com anfotericina B é de 6 a 12 semanas, devendo ser continuado até que todos os sinais e sintomas da infecção tenham desaparecido e por tempo mais prolongado (por meses ou mesmo anos) em pacientes com imunossupressão persistente.<sup>5,28</sup>

Atualmente, devido ao seu perfil de segurança e a disponibilidade de agentes antifúngicos com menor toxicidade, o uso do desoxicolato de anfotericina B no tratamento da aspergilose invasiva tem sido limitado.<sup>5,35,41</sup>



Porém, as formulações lipídicas têm sido consideradas como drogas de primeira linha para o tratamento dessa condição nos consensos de sociedades científicas.<sup>34,35</sup> Embora a Diretriz para o Diagnóstico e Manejo da Aspergilose da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), publicada em 2015,<sup>28</sup> e as diretrizes de tratamento de aspergilose invasiva em receptores de transplante de órgãos sólidos da *American Society of Transplantation – Infectious Disease Community of Practice* (AST-IDCOP), publicado em 2019,<sup>37</sup> considerem essas formulações com menor grau de evidência científica, especialmente, devido à ausência de ensaio clínico que avalie diretamente o voriconazol com as formulações lipídicas de anfotericina B, o consenso australiano e neozelandês de uso de agentes antifúngicos em pacientes hematológicos e oncológicos de 2014 sugere que formulações lipídicas de anfotericina B podem ser consideradas como alternativa terapêutica primária na aspergilose invasiva, especialmente os que desenvolveram a infecção invasiva já em uso de um triazólico ou com intolerância ao voriconazol (grau C).<sup>36</sup> Ademais, em pacientes com insuficiência hepática, a anfotericina B lipossomal se torna a primeira opção terapêutica. A resistência antifúngica não é um problema comum, apesar da profilaxia.<sup>28,37</sup>

Qualquer apresentação da anfotericina B pode estar associada à nefrotoxicidade, podendo ser observado declínio da taxa de filtração glomerular em até 80% dos pacientes em uso de anfotericina B desoxicolato.<sup>41</sup> Formulações lipídicas de anfotericina B reduzem a sua ocorrência. Em uma revisão sistemática com metanálise, a incidência de lesão renal foi significativamente menor com a anfotericina B lipossomal quando comparada ao desoxicolato de anfotericina B.<sup>49,50</sup> Podem ainda ser observadas hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperclorêmia, e anemia normocrômica e normocrômica.<sup>5,41</sup>

Outros efeitos colaterais incluem reações relacionadas à infusão da anfotericina B, especialmente náuseas, vômitos e calafrios, são comuns durante ou após a administração endovenosa de anfotericina B desoxicolato. Febre induzida pela droga também pode ser observada, sendo as reações anafiláticas raras.<sup>41</sup> A incidência desses efeitos colaterais é reduzida com o uso das formulações lipídicas.<sup>5,41,50</sup> Porém, a anfotericina B lipossomal pode desencadear uma reação de hipersensibilidade do tipo 1, denominada de pseudoalergia relacionada à ativação do complemento, cujos sintomas incluem dor torácica, dispneia, hipóxia, dor abdominal, rubor e urticária, que se desenvolvem em cinco minutos após o início da infusão da droga e, geralmente, cessam após a interrupção da infusão e com a administração de difenidramina.<sup>41,51</sup>



## 4. TECNOLOGIA AVALIADA

### 4.1. Descrição

O voriconazol é um agente antifúngico triazólico de amplo espectro empregado no tratamento da aspergilose invasiva e outras hialohifomicoses, como as infecções por *Scedosporium spp* e *Fusarium sp*, possuindo ainda atividade contra cepas de *Candida glabrata* e *Candida Krusei* resistentes ao fluconazol, não apresentando atividade contra fungos da ordem Mucorales, agentes causadores da mucormicose.<sup>52,53</sup> Sua ação antifúngica primária é decorrente da inibição da enzima lanosterol 14 alfa-desmetilase, que é essencial para síntese do ergosterol, componente vital da estrutura e da função da membrana plasmática de fungos, resultando em lise e morte celular.<sup>52,54</sup>

Está disponível com apresentações em comprimidos de 50 mg e 200 mg para administração por via oral e em pó liofilizado de 200 mg para administração por via endovenosa.<sup>55</sup> A dose recomendada é 6 mg/kg por via endovenosa a cada 12 horas no primeiro dia, seguido de 4 mg/kg por via endovenosa a cada 12 horas nos dias subsequentes, podendo ser considerada a alteração para via oral quando o paciente puder fazer da substância por essa via. Porém, a dose atualmente recomendada para a via oral de 200 mg a cada 12 horas ainda é controversa pela biodisponibilidade da droga ser bastante variável e relacionada em grande parte ao polimorfismo do gene CYP2C19 entre as pessoas. Dessa forma, tornam-se imprevisíveis as concentrações séricas da droga, que podem estar baixas ou altas.<sup>5,38,56,57</sup> Em pacientes com progressão da doença, a dose por via oral pode ser aumentada para 4 mg/kg (300 mg) por via oral a cada 12 horas, sendo que doses ainda mais altas podem ser necessárias para atingir as concentrações séricas adequadas.<sup>5,52</sup> A duração da terapia depende da localização da infecção, das condições subjacentes do paciente, da manutenção do estado de imunossupressão e da resposta clínica. De um modo geral, a duração mínima do tratamento é de 6 a 12 semanas, devendo ser continuado até que todos os sinais e sintomas da infecção tenham desaparecido e por tempo mais prolongado (por meses ou mesmo anos) em pacientes com imunossupressão persistente. Ademais, as alterações radiológicas devem estar estabilizadas e os sinais de infecção ativa desaparecido antes que o tratamento seja descontinuado.<sup>5,28</sup>

Os consensos de sociedades científicas têm recomendado o voriconazol como droga de primeira linha para tratamento da aspergilose invasiva, sendo opção terapêutica inicial na maioria dos pacientes.<sup>28,29,34-38</sup> A última atualização da Diretriz para o Diagnóstico e Manejo da Aspergilose da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), publicada em 2015,<sup>28</sup> e as diretrizes de tratamento de aspergilose invasiva em receptores de transplante de órgãos sólidos da *American Society of Transplantation – Infectious Disease Community of Practice* (AST-IDCOP), publicado em 2019,<sup>37</sup> recomendam o voriconazol como droga de primeira linha para tratamento da aspergilose invasiva (grau IA). A *Sixth European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL-6), na atualização da diretriz publicada em 2017, classifica o voriconazol e o isavuconazol como as drogas de primeira linha com maior grau de evidência no tratamento da aspergilose invasiva (grau IA), seguidas da anfotericina B lipossomal (grau IB) e complexo lipídico de anfotericina B (grau IIB).<sup>35</sup> O Consenso Europeu de Diagnóstico e Manejo da Aspergilose formulado pela *European Society for Clinical*

*Microbiology and Infectious Diseases, European Confederation of Medical Mycology e European Respiratory Society (ESCMID-ECMM-ERS)*, publicado em 2018, também classifica o voriconazol e o isavuconazol como as drogas de primeira linha com maior grau de evidência para o tratamento da aspergilose invasiva (grau IA em pacientes neutropênicos não transplantados de células hematopoiéticas e grau All nos demais casos), seguidas da anfotericina B lipossomal (grau IIB).<sup>34</sup> Recentemente, em 2021, foi publicada uma recomendação de especialistas quanto ao manejo da aspergilose invasiva em pacientes com COVID-19 que não diferiu de forma significativa em relação ao tratamento dessa infecção em pacientes com outras condições.<sup>39</sup>

Apesar de sua atividade antifúngica eficiente contra diversos fungos, o voriconazol pode estar associado a efeitos colaterais significativos e apresenta diversas interações medicamentosas. Ademais, sua farmacocinética não apresenta relação linear, sendo que um aumento de 50% em sua dose pode estar associado a uma elevação de 150% na concentração sérica. Além disso, dosagens elevadas não têm sido relacionadas a desfechos clínicos melhores e se associam a um risco maior de efeitos colaterais, especialmente os neurotóxicos, incluindo alucinações e delírios.<sup>52,58-61</sup> Da mesma forma, pessoas com metabolismo reduzido da droga também apresentam um risco elevado para o desenvolvimento de efeitos colaterais, como hepatotoxicidade.<sup>58,62-64</sup> Esses aspectos chamam atenção para a necessidade da monitorização da concentração sérica do voriconazol, que deve ser avaliada em quatro a sete dias após o início do tratamento e mantida acima de 1 mcg/mL e abaixo de 5,5 mcg/mL.<sup>5,52,58,65</sup>

O voriconazol apresenta boa biodistribuição, sendo metabolizado especialmente pelo fígado. Em pacientes com insuficiência hepática crônica leve e moderada (*Child-Pugh A e B*) se preconiza a redução em 50% da dose de manutenção após a dose de ataque.<sup>5,52,64,66</sup> Menos de 2% do voriconazol é excretado na urina. Desse modo, não é necessário o ajuste da dosagem em pacientes com disfunção renal. Porém, por não atingir níveis terapêuticos na urina, não é recomendado para o tratamento de infecções do trato urinário. Além disso, a preparação intravenosa de voriconazol contém um veículo éter sulfobutil-beta-ciclodextrina, que se acumula em pacientes com lesão renal. Assim, o uso da preparação intravenosa deve ser limitado a pacientes que apresentam clearance de creatinina acima de 50 mL/min.<sup>5,52,67</sup>

Assim como todos triazólicos, alterações hepáticas têm sido associadas com o uso do voriconazol, podendo variar de leve a severa, incluindo hepatite medicamentosa, colestase e insuficiência hepática fulminante. Dessa forma, monitorização da função hepática é recomendada em todos os pacientes. Alterações hepáticas leves têm sido reportadas em 2 a 12% dos pacientes e alterações hepáticas severas que requeiram a descontinuação da droga em menos de 1 a 8%. Na maioria dos casos, ocorre melhora da função hepática após a suspensão da droga. Alterações visuais são outros efeitos colaterais que podem ser observados.<sup>5,52,68</sup> Um efeito adverso que deve ser monitorado é ocorrência de alucinações visuais, que estão associadas a toxicidade neurológica em concentrações séricas de voriconazol acima 5,5 mcg/mL. Outros sintomas relacionados a neurotoxicidade são confusão mental, agitação psicomotora, mioclonia e alucinações auditivas.<sup>52,58-61</sup> Outros efeitos adversos relatados são *rash* cutâneo (em aproximadamente 7% dos pacientes), cardiotoxicidade (síndrome do QT longo e *torsades de pointes*), e, raramente,

síndrome de *Stevens-Johnson* e necrólise epidérmica tóxica.<sup>1,5,52,69,70</sup> Com o uso prolongado, tem sido descrito um maior risco de desenvolvimento de alopecia, alteração nas unhas, neoplasias de pele e periostite.<sup>1,5,52,71,72</sup> Um evento adverso extremamente raro é a neuropatia periférica desmielinizante, relatada principalmente em pacientes transplantados com uso concomitante de tacrolimus.<sup>73</sup>

Na busca realizada, não foram encontradas diretrizes ou consensos brasileiros relacionadas ao tratamento da aspergilose invasiva. Ademais, até o momento, o voriconazol não está incorporado no estoque estratégico do Ministério da Saúde conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, publicada em 2020.<sup>40</sup>

## 5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

### 5.1. Pergunta de pesquisa

**Quadro 1.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

<b>População</b>	Pacientes com diagnóstico de aspergilose invasiva
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Voriconazol
<b>Comparador</b>	Complexo lipídico de anfotericina B ou anfotericina B desoxicolato
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Melhora clínica e radiológica, tempo de internação hospitalar, tempo de internação na unidade de terapia intensiva, Mortalidade, Efeitos Colaterais, Eventos adversos
<b>Tipo de estudo</b>	Revisão sistemática, ensaio clínico randomizado

Fonte: elaboração própria.

**Pergunta:** O voriconazol é eficaz e seguro, quando comparado a anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) para o tratamento de pessoas com aspergilose invasiva?

### 5.2. Busca por evidências

Com base na pergunta PICO estruturada na Quadro 1, foi realizada uma busca em 31 de outubro de 2021, sem restrição de idioma. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e *Web of Science*. Visando ampliar as buscas, a literatura cinzenta também foi consultada, por meio das plataformas Google Scholar e Open Grey. Além disso, foram verificadas as referências dos artigos incluídos.

Foi utilizada a Plataforma online Rayyan para Revisões Sistemáticas, como ferramenta para triagem e seleção dos estudos identificados pela busca, de modo que dois revisores pudessem fazer a triagem de maneira independente, contando com um terceiro revisor para dirimir as possíveis divergências.

O Quadro 2 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada base de dados, bem como o número de publicações encontradas. Foi encontrado um estudo adicional na busca manual das referências dos artigos incluídos e na literatura cinzenta.

**Quadro 2.** Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
<b>MEDLINE (Pubmed)</b>	<p>“Aspergillosis”[MeSH] OR (Aspergilloses) OR (Aspergillus Infection) OR (Aspergillus Infections) OR (Infection, Aspergillus) OR (Infections, Aspergillus)</p> <p>AND</p> <p>“Voriconazole”[MeSH] OR (UK 109,496) OR (UK-109,496) OR (UK109,496) OR (UK-109496) OR (UK109496) OR (UK 109496) OR (Vfend)</p> <p>AND</p> <p>“Amphotericin B”[MeSH] OR (Amphotericin) OR (Fungizone) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (Amphocil) OR (Amphotericin B, deoxycholate drug combination) OR (amphotericin B - deoxycholate) OR (D-AmB cpd) OR (HAMB-DOC) OR (amphotericin B-deoxycholate) OR (amphotericin B deoxycholate)</p>	73
<b>EMBASE</b>	<p>('aspergillosis'/exp OR 'aspergillus fumigatus infection' OR 'aspergillus infection' OR 'aspergillosis' OR 'infection by aspergillus' OR 'infection by aspergillus fumigatus' OR 'infection due to aspergillus') AND ('voriconazole'/exp OR '2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoro 4 pyrimidinyl) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) 2 butanol' OR '2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoropyrimidin 4 yl) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) butan 2 ol' OR 'uk 109496' OR 'uk109496' OR 'vfend' OR 'voriconazole') AND ('amphotericin b'/exp OR 'ambiosome' OR 'amfostat' OR 'amfotericin b' OR 'ampho moronal' OR 'ampho-moronal' OR 'amphocin' OR 'amphomoronal' OR 'amphotericin b' OR 'amphozone' OR 'b amphotericin' OR 'fungilin' OR 'sinunase') AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical drug trial' OR 'clinical trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'comparative study'/exp OR 'comparative studies' OR 'comparative study' OR 'comparison')</p>	656
<b>The Cochrane Library</b>	<p>“Aspergillosis” AND “Voriconazole” AND “Amphotericin B”</p>	11
<b>LILACS</b>	<p>“Aspergilose” or (Infecção por Aspergillus) or (Aspergillosis) or (Aspergilosis) or (Aspergillose) or (MH:C01.150.703.080)</p> <p>AND</p> <p>“Voriconazol” or (Voriconazole) or (Voriconazol) or (Voriconazole) or (UK 109496) or (Vfend) or (MH:D03.383.129.799.950)</p> <p>AND</p> <p>“Anfotericina B” or (Amphotericin B) or (Anfotericina B) or (Amphotéricine B) or (MH:D02.540.576.500.500)</p>	43

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
<b>Scopus</b>	“Aspergillosis” OR (Aspergilloses) OR (Aspergillus Infection) OR (Aspergillus Infections) OR (Infection, Aspergillus) OR (Infections, Aspergillus) AND “Voriconazole” OR (UK 109,496) OR (UK-109,496) OR (UK109,496) OR (UK-109496) OR (UK109496) OR (UK 109496) OR (Vfend) AND “Amphotericin B” OR (Amphotericin) OR (Fungizone) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (Amphocil) OR (Amphotericin B, deoxycholate drug combination) OR (amphotericin B - deoxycholate) OR (D-AmB cpd) OR (HAmB-DOC) OR (amphotericin B-deoxycholate) OR (amphotericin B deoxycholate) AND “Comparative Study” OR “Comparative Studies” OR “Clinical Trial” OR (Intervention Study) OR “Randomized Controlled Trial” OR “Meta-Analysis”	484
<b>Web of Science</b>	“Aspergillosis” OR (Aspergilloses) OR (Aspergillus Infection) OR (Aspergillus Infections) OR (Infection, Aspergillus) OR (Infections, Aspergillus) AND “Voriconazole” OR (UK 109,496) OR (UK-109,496) OR (UK109,496) OR (UK-109496) OR (UK109496) OR (UK 109496) OR (Vfend) AND “Amphotericin B” OR (Amphotericin) OR (Fungizone) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (Amphocil) OR (Amphotericin B, deoxycholate drug combination) OR (amphotericin B - deoxycholate) OR (D-AmB cpd) OR (HAmB-DOC) OR (amphotericin B-deoxycholate) OR (amphotericin B deoxycholate) AND “Comparative Study” OR “Comparative Studies” OR “Clinical Trial” OR (Intervention Study) OR “Randomized Controlled Trial” OR “Meta-Analysis”	80
<b>Total</b>		986

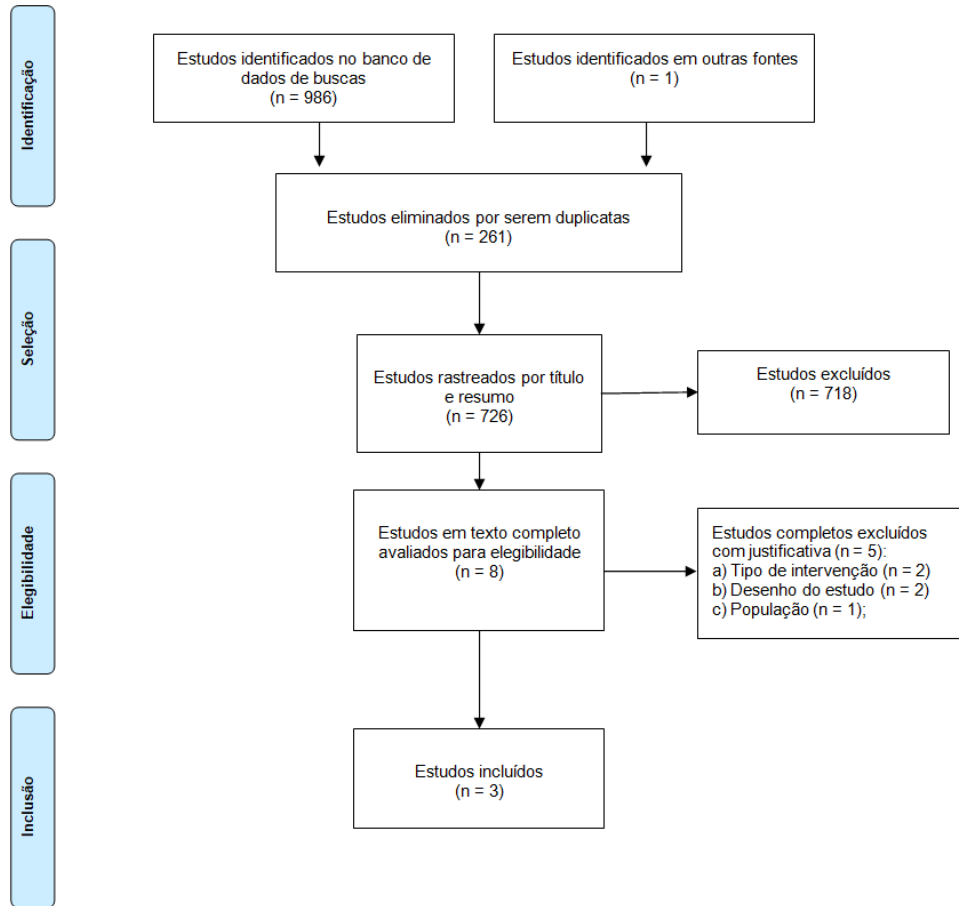
### 5.3. Seleção de estudos

- Critérios de inclusão: Estudos clínicos randomizados (estudos primários) e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) bem delineados, sem falhas metodológicas importantes, considerando a hierarquia de qualidade de evidência que comparassem a eficácia ou segurança do voriconazol em relação à anfotericina B desoxicolato ou formulações lipídicas de anfotericina B no tratamento da aspergilose invasiva.
- Critérios de exclusão: Estudos observacionais e demais estudos que não atenderam ao escopo buscado de acordo com a estratégia PICO.

Foram encontrados 986 estudos nas bases de dados utilizadas, além de 1 estudo identificado em busca ativa de referências bibliográficas e literatura cinzenta. Foi utilizada a Plataforma online Rayyan para Revisões Sistemáticas, como ferramenta para triagem e seleção dos estudos identificados pela busca, de modo que dois revisores pudessem fazer a triagem de maneira independente, contando com um terceiro revisor para dirimir as possíveis divergências. Daquele total de 986 estudos, 261 eram duplicatas, restando 726 para triagem por título e resumo. Essa etapa excluiu

718 estudos, restando oito estudos para análise dos textos completos. Nessa última etapa, foram excluídos, com justificativa, cinco estudos que não atendiam à pergunta PICO. Foram incluídos, então, três estudos para essa avaliação.

A figura 1 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.



**Figura 1:** Fluxograma da seleção dos estudos.

#### Artigos excluídos da análise após leitura do texto completo:

- Jørgensen et al. (2014)<sup>74</sup> e Rodriguez, Reiz e Castaño Gamo (2018)<sup>75</sup>: os estudos foram excluídos por serem revisões sistemáticas que incluíram ensaios clínicos que já havíamos incluído em nossa análise, não fornecendo nenhum dado adicional.
- Li (2017)<sup>76</sup>: o estudo foi excluído por todos os pacientes receberem tratamento sistêmico com voriconazol.
- Walsh et al. (2002)<sup>77</sup>: o estudo foi excluído pois a maioria dos pacientes tinha candidemia como infecção fúngica e apenas quatro possuíam confirmação de infecção por aspergilose.
- Chai et al (2014)<sup>78</sup>: o estudo foi excluído por não comparar o voriconazol e a anfotericina B. É ainda uma análise post-hoc realizada em uma sub-amostra de pacientes que possuíam dosagem da galactomamana, já incluídos no estudo de Herbrecht et al. (2002)<sup>79</sup>, não fornecendo nenhum dado adicional.

#### 5.4. Caracterização dos estudos selecionados

Foram incluídos três estudos: Herbrecht et al. (2002)<sup>79</sup>, Wingard et al. (2007)<sup>80</sup> e Herbrecht et al. (2015)<sup>81</sup>. Os estudos de Wingard et al. (2007)<sup>80</sup> e Herbrecht et al. (2015)<sup>81</sup> são análises post-hoc na amostra original do estudo de Herbrecht et al. (2002)<sup>79</sup>. O estudo de Wingard et al. (2007)<sup>80</sup> realizou análises post-hoc de desfechos que apresentam relevância no contexto do presente PTC. O estudo de Herbrecht et al. (2015)<sup>81</sup> realizou análise post-hoc dos dados do estudo original com a adoção de critérios diagnósticos de aspergilose invasiva de acordo com as definições que haviam sido atualizadas pelo consenso da EORTC/MSG da *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group* (EORTC/MSG) de 2008.<sup>82</sup>

Abaixo, no Quadro 3, são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida neste relatório.

**Quadro 3.** Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
<p><b>Herbrecht et al. (2002)<sup>79</sup></b></p> <p><b>Estudo randomizado, aberto, multicêntrico (95 centros em 19 países) e de não inferioridade</b></p>	<p>277 pacientes com aspergilose invasiva confirmada ou presumida com 12 ou mais anos de idade e imunossupressão por transplante alogênico ou autólogo de células hematopoiéticas, neoplasia hematológica, anemia aplásica, síndrome mielodisplásica ou outra condição associada a imunossupressão como síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), corticoterapia e transplante de órgãos sólidos.</p> <p>Duração do tratamento e acompanhamento: 12 semanas.</p>	<p><b>Intervenção:</b> Grupo Voriconazol (n = 144) – Voriconazol 6 mg/Kg por via endovenosa 2x ao dia por 7 dias, alterado 4 mg/Kg por via endovenosa 2x ao dia por pelo menos mais 7 dias, seguido de voriconazol 200 mg por via oral 2x dia ou anfotericina B desoxicolato 1,0 a 1,5 mg/Kg por via endovenosa 1x ao dia até 12 semanas</p> <p><b>Comparador:</b> Grupo Anfotericina B desoxicolato (n=133) por 12 semanas</p>	<p>1. Sucesso do tratamento por critérios clínicos e de imagens em tomografia computadorizada de tórax:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sucesso: Resposta completa (melhora de todos sinais e sintomas clínicos e resolução acima de 90% nas lesões radiológicas) ou parcial (melhora clínica e resolução acima de 50% nas lesões radiológicas).</li> <li>• Insucesso: doença estável (estabilidade clínica ou resolução menor do que 50% nas lesões radiológicas) e falha do tratamento (piora clínica ou das lesões radiológicas).</li> </ul> <p>2. Sobrevida em 12 semanas</p> <p>3. Segurança</p>	<p>1. Sucesso no tratamento na 12ª semana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 52,8% no grupo voriconazol (n = 76/144) e 31,6% no grupo anfotericina B desoxicolato (n = 42/133). Diferença da proporção de sucesso entre os grupos: 21,2% (IC95%: 10,4%-32,9%)</li> </ul> <p>2. Sobrevida na 12ª semana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobreviventes na 12ª semana: 70,8% no grupo voriconazol (n = 102/144) e 57,9% no grupo anfotericina B desoxicolato (n = 77/133)</li> <li>• Curva de sobrevida: Hazard Ratio: 0,59 (IC95%: 0,40-0,88), p = 0,02.</li> </ul> <p>3. Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Total de eventos adversos: 343 no grupo voriconazol e 421 no grupo anfotericina B desoxicolato (p = 0,002)</li> </ul>

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
				<ul style="list-style-type: none"> <li>● Eventos adversos potencialmente associados a droga estudada: 13,4% (n = 26/194) no grupo voriconazol e 24,3% (n = 45/185) no grupo anfotericina B desoxicolato (p = 0,002)</li> <li>● Distúrbios visuais (fotofobia, borramento visual ou alteração na percepção da imagem/cor): 44,8% no grupo voriconazol e 4,3% no grupo anfotericina B desoxicolato (p &lt;0,001) - transitórios sem necessitar de intervenção.</li> <li>● Confusão mental ou alucinação: 13 pacientes no grupo voriconazol e 5 no grupo anfotericina B desoxicolato (p = 0,09).</li> <li>● Chiado no peito e/ou febre: 3,1% no grupo voriconazol e 24,9% no grupo anfotericina B desoxicolato (p &lt;0,001).</li> <li>● Alterações cutâneas: 8,2% pacientes no grupo voriconazol e 3,2% no grupo anfotericina B desoxicolato (p = 0,05).</li> </ul>
<p><b>Wingard et al, (2007)<sup>80</sup></b></p> <p><b>Análise pós-hoc do estudo de Herbrecht et al. (2002)<sup>78</sup></b></p>	<p>274 pacientes incluídos no estudo de Herbrecht et al. (2002)<sup>78</sup>, três pacientes do estudo anterior foram excluídos por não terem dados quanto aos desfechos.</p>	<p><b>Intervenção:</b> Grupo Voriconazol (n = 143)</p> <p><b>Comparador:</b> Grupo Anfotericina B desoxicolato (n=131) por 12 semanas</p>	<p>1. Dias de internação hospitalar até 12<sup>a</sup> semana</p> <p>2. Dias de internação na unidade de terapia intensiva até 12<sup>a</sup> semana</p> <p>3. Consultas médicas</p> <p>4. Dias de sobrevida sem internação</p>	<p>1. Dias de internação hospitalar até 12<sup>a</sup> semana</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 27,82 (EP: 1,89) dias no grupo voriconazol e 27,71 (EP: 1,82) dias no grupo anfotericina B desoxicolato. Diferença média: 0,10, p = 0,97.</li> </ul> <p>2. Dias de internação na unidade de terapia</p>



Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
			<p>hospitalar até 12ª semana</p> <p>5. Custo/paciente</p>	<p>intensiva até 12ª semana</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5,59 (EP: 0,90) dias no grupo voriconazol e 8,07 (EP: 1,26) dias no grupo anfotericina B desoxicolato. Diferença média: -2,48, p = 0,11.</li> </ul> <p>3. Consultas médicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Totais: 5,64 (EP: 1,04) visitas no grupo voriconazol e 8,03 (EP: 1,52) visitas no grupo anfotericina B desoxicolato. Diferença média: -2,39, p = 0,20.</li> <li>• Médico especialista: 0,85 (EP: 0,24) visitas no grupo voriconazol e 1,54 (EP: 0,35) visitas no grupo anfotericina B desoxicolato. Diferença média: -0,69, p = 0,11.</li> <li>• Médico generalista: 1,25 (EP: 0,31) visitas no grupo voriconazol e 1,55 (EP: 0,68) visitas no grupo anfotericina B desoxicolato. Diferença média: -0,30, p = 0,69.</li> </ul> <p>4. Dias de sobrevida sem internação hospitalar até 12ª semana</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40,3 (EP: 2,5) dias no grupo voriconazol e 28,4 (EP: 2,5) dias no grupo anfotericina B desoxicolato. Diferença média: 11,9, p &lt; 0,01.</li> </ul> <p>5. Custo/paciente até 12ª semana</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• US\$ 78.860 (EP: US\$ 4.960) no grupo voriconazol e US\$ 83.857 (EP: US\$ 5.914) no grupo anfotericina B</li> </ul>

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
				desoxicolato. Diferença média: -US\$ 4.997 (IC95%: -US\$ 20.051-US\$ 10.056), p = 0,51.
<p><b>Herbrecht et al. (2015)<sup>81</sup></b></p> <p><b>Análise pós-hoc do estudo de Herbrecht et al. (2002)<sup>79</sup></b></p>	<p>343 pacientes avaliados no estudo de Herbrecht et al. (2002)<sup>78</sup>, 66 pacientes do estudo anterior que haviam sido excluídos foram incluídos na análise post-hoc após a adoção das novas definições de aspergilose invasiva de acordo com o consenso da EORTC/MSG.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 59 com diagnóstico comprovado</li> <li>• 178 com diagnóstico provável</li> <li>• 106 com diagnóstico possível</li> </ul>	<p><b>Intervenção:</b> Grupo Voriconazol (n = 144) – Voriconazol 6 mg/Kg por via endovenosa 2x ao dia por 7 dias, alterado 4 mg/Kg por via endovenosa 2x ao dia por pelo menos mais 7 dias, seguido de voriconazol 200 mg por via oral 2x dia ou anfotericina B desoxicolato 1,0 a 1,5 mg/Kg por via endovenosa 1x ao dia até 12 semanas</p> <p><b>Comparador:</b> Grupo Anfotericina B desoxicolato (n=133) por 12 semanas</p>	<p>1. Sucesso do tratamento por critérios clínicos e das imagens em tomografia computadorizada de tórax:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sucesso: Resposta completa (melhora de todos sinais e sintomas clínicos e resolução acima de 90% nas lesões radiológicas) ou parcial (melhora clínica e resolução acima de 50% nas lesões radiológicas).</li> <li>• Insucesso: doença estável (estabilidade clínica ou resolução menor do que 50% nas lesões radiológicas) e falha do tratamento (piora clínica ou das lesões radiológicas).</li> </ul> <p>2. Sobrevida em 12 semanas</p>	<p>1. Sucesso no tratamento na 12ª semana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos: 54,7% (n = 98/179) no grupo voriconazol e 29,9% no grupo anfotericina B desoxicolato (n = 49/164), p &lt;0,001. Diferença da proporção de sucesso entre os grupos: 24,9% (IC95%: 14,4%-35,4%)</li> <li>• Confirmada ou provável: 50,0% (n = 62/124) no grupo voriconazol e 25,7% no grupo anfotericina B desoxicolato (n = 29/113), p = 0,0002. Diferença da proporção de sucesso entre os grupos: 24,3% (IC95%: 11,9%-36,7%)</li> <li>• Possível: 65,5% (n = 36/55) no grupo voriconazol e 39,2% no grupo anfotericina B desoxicolato (n = 20/51), p = 0,011. Diferença da proporção de sucesso entre os grupos: 26,2% (IC95%: 7,2%-45,3%)</li> </ul> <p>2. Sobrevida na 12ª semana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos: 73,7% no grupo voriconazol (n = 132/179) e 59,1% no grupo anfotericina B desoxicolato (n = 97/164), p = 0,0028. Hazard ratio: 0,57 (IC95%: 0,39-0,82)</li> <li>• Confirmada ou provável: 70,2% no grupo voriconazol (n =</li> </ul>

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
				87/124) e 54,9% no grupo anfotericina B desoxicolato (n = 62/113), p = 0,010. Hazard ratio: 0,58 (IC95%: 0,38-0,88) <ul style="list-style-type: none"> <li>● Possível: 73,0% no grupo voriconazol e 52,8% no grupo anfotericina B, p &gt; 0,05.</li> </ul>

**Legenda:** EP = erro padrão; IC95% = intervalo de confiança 95%; EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group.

### 5.5. Avaliação da qualidade metodológica

Foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk-of-Bias tool for Randomized Trials* (RoB 2) para avaliação da qualidade metodológica dos estudos.<sup>83</sup>

Por se tratar de análises de um mesmo protocolo de estudo, todos derivados do estudo de Herbrecht et al. (2002)<sup>79</sup>, as análises são semelhantes entre os estudos.

A análise dos desfechos primários e secundários de cada estudo primário foi realizada e sumarizada na tabela baseada nas Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE e demonstrada na seção de qualidade da evidência.<sup>84</sup>

### 5.6. Síntese dos resultados

Não foi possível a realização de metanálise devido ao fato de todos os estudos incluídos serem provenientes de análise de dados de apenas um estudo - Herbrecht et al. (2002)<sup>79</sup>. A síntese dos dados foi realizada por meio da estimativa do efeito. Para dados contínuos, a média e o desvio padrão foram extraídos. Para dados binários, extraiu-se apenas o número de eventos.

A estimativa do tamanho do efeito para dados dicotômicos foi realizada por meio do cálculo do risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Para os dados contínuos, analisou-se a média da diferença (MD) entre os grupos com IC95%.

A síntese dos dados relacionados aos eventos adversos foi realizada de forma descritiva.

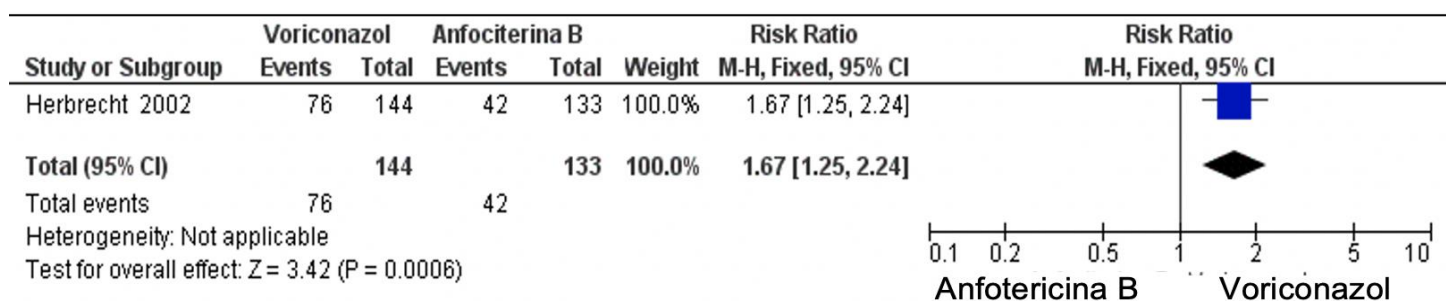
## 5.7. Efeitos desejáveis da tecnologia

### Sucesso no tratamento em 12 semanas:

- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Favorável ao voriconazol; RR: 1,67 (IC95%: 1,25-2,24),  $p = 0,0006$ .<sup>79</sup>

\* Calculado a partir dos dados do estudo original de Herbrecht et al. (2002)<sup>79</sup>, pois o estudo de Herbrecht et al. (2015)<sup>81</sup> foi uma análise post-hoc de dados de pacientes do estudo original.

- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B). Em uma revisão sistemática com metanálise, a eficácia do desoxicolato de anfotericina B e das formulações à base de lipídios foi semelhante.<sup>48</sup> Não há estudo clínico randomizado com amostra grande do complexo lipídico de anfotericina B.



**Figura 2.** Comparação do sucesso no tratamento em 12 semanas do tratamento com voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato.

### Herbrecht et al. (2002)<sup>79</sup>

Sucesso no tratamento foi definido como resposta total (resolução de todos os sinais e sintomas clínicos e acima de 90% nas alterações decorrentes da aspergilose invasiva no exame radiológico) ou parcial (melhora clínica e acima de 50% nas alterações decorrentes da aspergilose invasiva). O sucesso no tratamento foi significativamente maior no grupo voriconazol (52,8%,  $n = 76/144$ ) do que no grupo anfotericina B desoxicolato (31,6%,  $n = 42/133$ ), com diferença da proporção de sucesso entre os grupos: 21,2% (IC95%: 10,4%-32,9%) a favor do voriconazol.

### Herbrecht et al. (2015)<sup>81</sup>

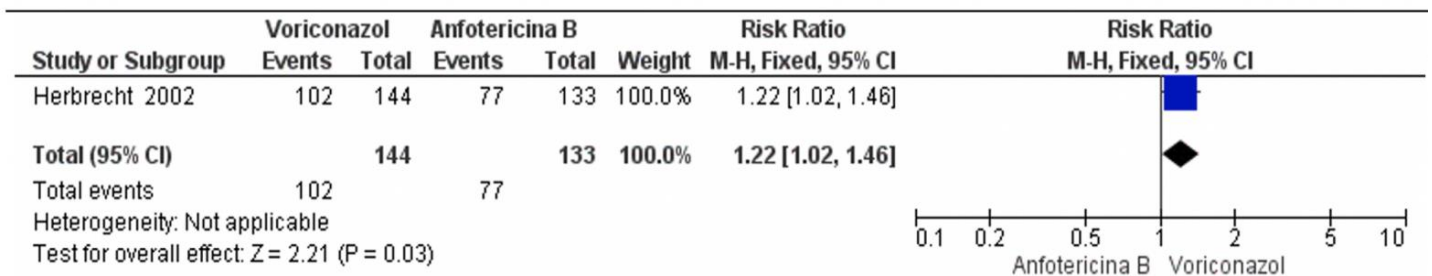
Análise post-hoc dos dados de pacientes avaliados no estudo original de Herbrecht et al. (2002)<sup>79</sup> com adoção de critérios diagnósticos de aspergilose invasiva de acordo com as definições que haviam sido atualizadas pelo consenso da EORTC/MSG de 2008, sendo o diagnóstico de aspergilose invasiva classificado como comprovado (microscopia, cultura ou histopatologia positiva de um fluido ou tecido geralmente estéril), provável (presença de fator de risco do hospedeiro, sinais clínicos e/ou radiológicos típicos e microscopia positiva, cultura de escarro ou fluido de lavagem broncoalveolar (LBA) ou dosagem de galactomanana positiva no soro) ou possível (presença de fator de risco do hospedeiro e de sinais radiológicos típicos, mas sem qualquer suporte micológico). O sucesso no tratamento foi

significativamente maior no grupo voriconazol (54,7%, n = 98/179) do que no grupo anfotericina B desoxicolato (29,9%, n = 49/164), com diferença da proporção de sucesso entre os grupos de 24,9% (IC95%: 14,4%-35,4%) a favor do voriconazol, p <0,001. Nos pacientes com aspergilose invasiva confirmada ou provável, o sucesso no tratamento também foi significativamente maior no grupo voriconazol (50,0%, n = 62/124) do que no grupo anfotericina B desoxicolato (25,7%, n = 29/113), com diferença da proporção de sucesso entre os grupos de 24,3% (IC95%: 11,9%-36,7%) a favor do voriconazol.

### Sobrevida em 12 semanas

Sobreviventes em 12 semanas:

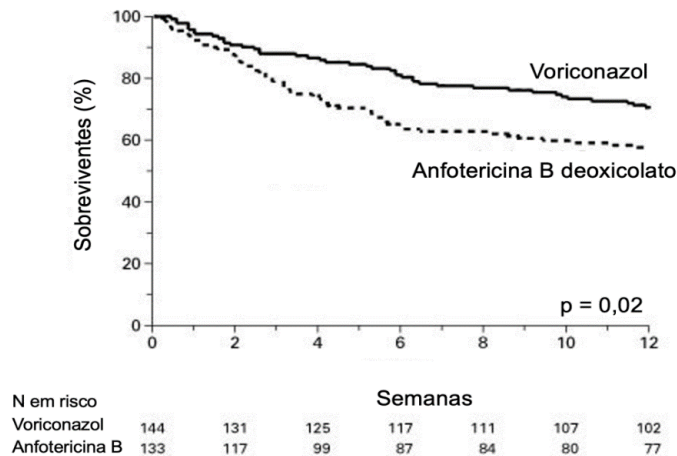
- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Favorável ao voriconazol; RR: 1,22 (IC95%: 1,02-1,46), p = 0,03.<sup>79</sup>  
\*Calculado a partir dos dados do estudo original de Herbrecht et al. (2002)<sup>79</sup>, pois o estudo de Herbrecht et al. (2015)<sup>81</sup> foi uma análise post-hoc de dados de pacientes do estudo original.
- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B). Em uma revisão sistemática com metanálise, a eficácia do desoxicolato de anfotericina B e das formulações à base de lipídios foi semelhante.<sup>48</sup> Não há estudo clínico randomizado com amostra grande do complexo lipídico de anfotericina B.



**Figura 3.** Comparação de sobreviventes em 12 semanas do tratamento com voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato.

**Herbrecht et al. (2002)<sup>79</sup>**

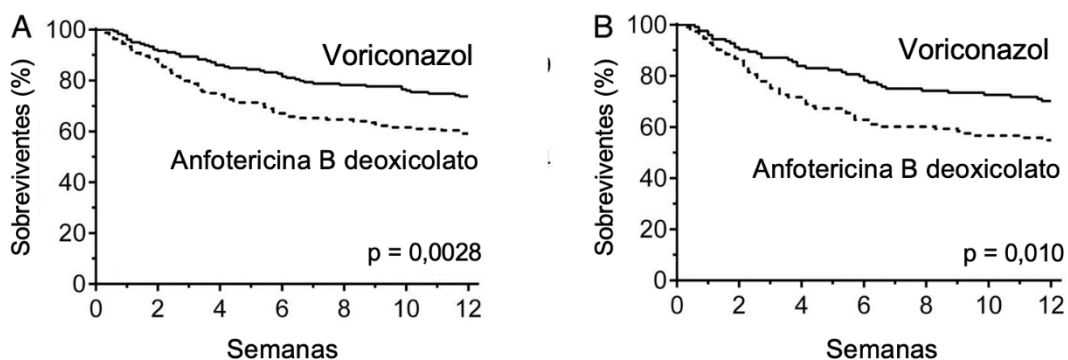
Sobrevida em 12 semanas foi significativamente maior 70,8% no grupo voriconazol (n = 102/144) e 57,9% no grupo anfotericina B desoxicolato (n = 77/133), com Hazard Ratio: 0,59 (IC95%: 0,40-0,88), p = 0,02.



**Figura 4.** Curva de sobrevida em 12 semanas dos pacientes do grupo em uso de voriconazol e de anfotericina B desoxicolato no estudo de Herbrecht et al. (2002)<sup>79</sup>. Adaptada de Herbrecht et al. (2002)<sup>79</sup>.

**Herbrecht et al. (2015)<sup>81</sup>**

Sobrevida em 12 semanas foi significativamente maior no grupo voriconazol (73,7%, n = 132/179) do que no grupo anfotericina B desoxicolato (59,1%, n = 97/164), com Hazard Ratio: 0,57 (IC95%: 0,39-0,82), p = 0,0028. Nos pacientes com aspergilose invasiva confirmada ou provável, a sobrevida em 12 semanas também foi significativamente maior no grupo voriconazol (70,2%, n = 87/124) do que no grupo anfotericina B desoxicolato (54,9%, n = 62/113), com Hazard Ratio: 0,58 (IC95%: 0,38-0,88), p = 0,010.



**Figura 5.** Curva de sobrevida em 12 semanas dos pacientes do grupo em uso de voriconazol e de anfotericina B desoxicolato em todos os pacientes (A) e nos pacientes com aspergilose invasiva confirmada ou provável (B) no estudo de Herbrecht et al. (2015)<sup>81</sup>. Adaptada de Herbrecht et al. (2015)<sup>81</sup>.



## Dias de internação hospitalar até 12ª semana

- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Sem diferença significativa;  $p = 0,11$ .<sup>80</sup>
- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B).

### Wingard et al. (2007)<sup>80</sup>

Não houve diferença significativa entre os grupos: 5,59 (erro padrão - EP: 0,90) dias no grupo voriconazol e 8,07 (EP: 1,26) dias no grupo anfotericina B desoxicolato. Diferença média: -2,48,  $p = 0,11$ .

## Dias de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) até 12ª semana

- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Sem diferença significativa;  $p = 0,20$ .<sup>80</sup>
- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B).

### Wingard et al. (2007)<sup>80</sup>

Não houve diferença significativa entre os grupos: 5,64 (EP: 1,04) consultas no grupo voriconazol e 8,03 (EP: 1,52) consultas no grupo anfotericina B desoxicolato. Diferença média: -2,39,  $p = 0,20$ .

## Consultas médicas totais

- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Sem diferença significativa,  $p = 0,20$ .<sup>80</sup>
- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B).

### Wingard et al. (2007)<sup>80</sup>

Não houve diferença significativa entre os grupos: 5,64 (EP: 1,04) consultas no grupo voriconazol e 8,03 (EP: 1,52) consultas no grupo anfotericina B desoxicolato. Diferença média: -2,39,  $p = 0,20$ .



## Consultas com médico especialista

- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Sem diferença significativa,  $p = 0,11$ .<sup>80</sup>
- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B).

### Wingard et al. (2007)<sup>80</sup>

Não houve diferença significativa entre os grupos: 0,85 (EP: 0,24) consultas no grupo voriconazol e 1,54 (EP: 0,35) consultas no grupo anfotericina B desoxicolato. Diferença média: -0,69,  $p = 0,11$ .

## Consultas com médico generalista

- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Sem diferença significativa,  $p = 0,69$ .<sup>80</sup>
- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B).

### Wingard et al. (2007)<sup>80</sup>

Não houve diferença significativa entre os grupos: 1,25 (EP: 0,31) consultas no grupo voriconazol e 1,55 (EP: 0,68) consultas no grupo anfotericina B desoxicolato. Diferença média: -0,30,  $p = 0,69$ .

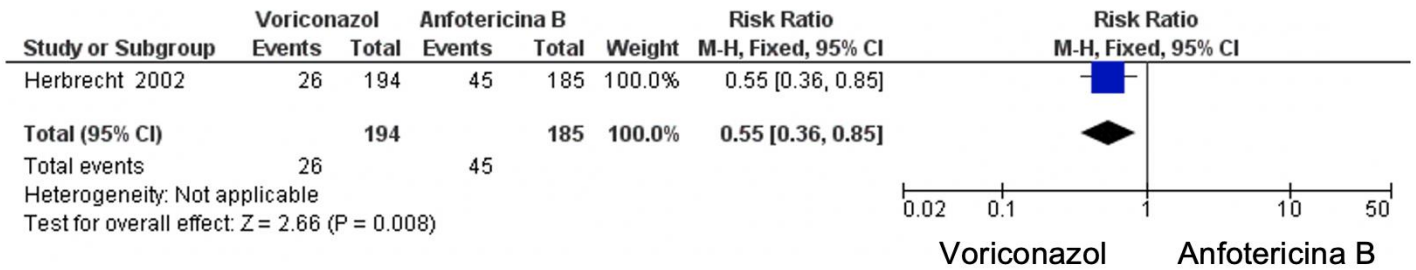
## 5.8. Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Eventos adversos

Eventos adversos potencialmente associados a droga:

- Voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato – Favorável ao voriconazol; RR: 0,55 (IC95%: 0,36-0,85),  $p = 0,008$ .<sup>80</sup>
- Voriconazol *versus* anfotericina B (formulações lipídicas) – Não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B).





**Figura 6.** Eventos adversos potencialmente associados a droga do tratamento com voriconazol *versus* anfotericina B desoxicolato.

### Herbrecht et al. (2002)<sup>80</sup>

Eventos adversos potencialmente associados a droga estudada foram significativamente menores no grupo voriconazol (13,4%, n = 26/179) do que no grupo anfotericina B desoxicolato (24,3%, n = 45/185), p = 0,002).

O total de eventos adversos foi menor no grupo voriconazol (n = 343) do que no grupo anfotericina B desoxicolato (n = 421), p = 0,002.

Voriconazol apresentou maior incidência de distúrbios visuais (44,8% no grupo voriconazol *versus* 4,3% no grupo anfotericina B desoxicolato), p < 0,001. Porém, esses eventos eram transitórios e não necessitaram de intervenção. Assim como de alterações cutâneas (8,2% no grupo voriconazol e 3,2% no grupo anfotericina B desoxicolato), p < 0,001.

Chiado no peito e/ou febre foi menos frequente no tratamento com voriconazol do que no tratamento com anfotericina B desoxicolato (3,1% no grupo voriconazol e 24,9% no grupo anfotericina B desoxicolato), p < 0,001.

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao desenvolvimento de confusão mental ou alucinação, p = 0,09.

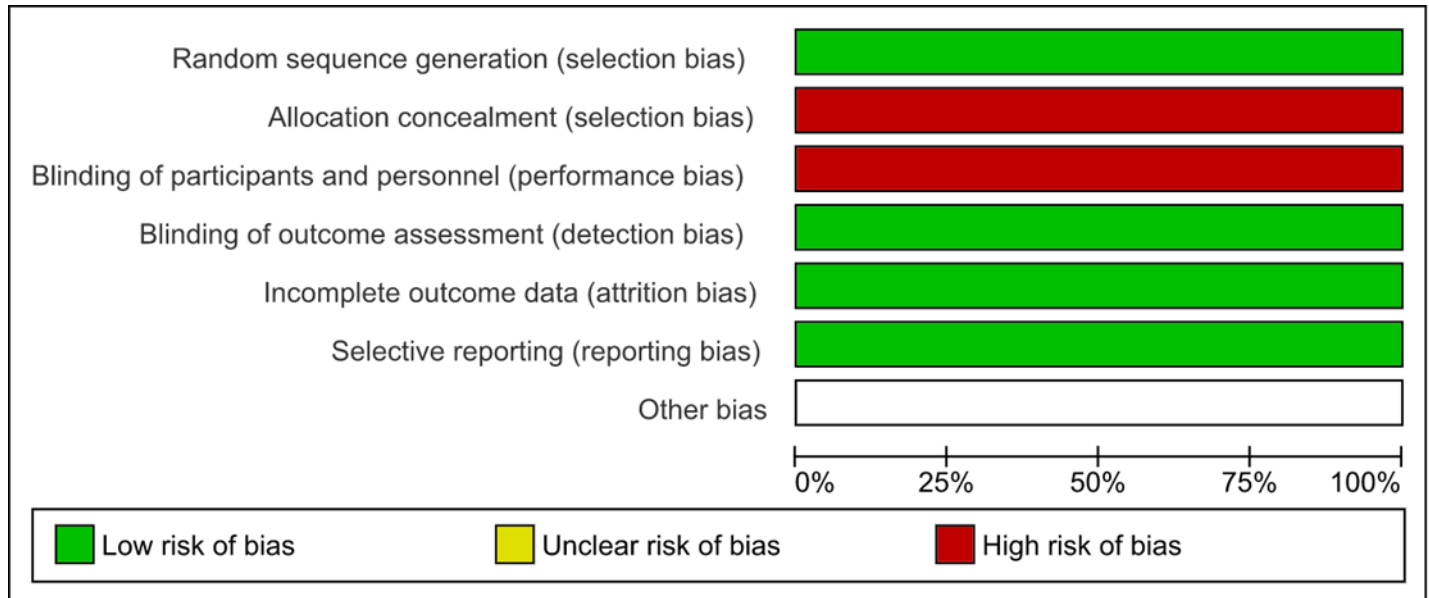
## 5.9. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

Todos os estudos incluídos em nossa análise derivam da base de dados do ensaio clínico de Herbrecht et al. (2002)<sup>79</sup>. Desse modo, por se tratarem de análises derivadas de um mesmo protocolo de estudo, as análises são semelhantes entre os estudos.

Não observamos viés de seleção, dado que a sequência de randomização dos pacientes foi gerada por um sistema computadorizado de uma central à distância dos centros clínicos de pesquisa.

Não houve sigilo de alocação, já que o estudo era aberto para os participantes, estabelecendo assim um viés de performance. Apesar dessa classificação, acreditamos que essa característica não traga impacto para a qualidade geral dos estudos, já que os desfechos avaliados são objetivos, sofrendo pouca ou nenhuma interferência do conhecimento do tratamento pelo paciente.

Não foram observados vieses de detecção, atrito ou relato seletivo nos estudos incluídos; foram utilizadas análises de intenção de tratar modificadas, incluídos dados de todos os pacientes que receberam ao menos uma dose dos antifúngicos e que tinham dados suficientes para proporcionar análise.



**Figura 7.** Análise de risco de viés dos estudos incluídos

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.<sup>84</sup> Embora não tenha ocorrido sigilo de alocação, o risco de viés foi considerado baixo por se tratar de desfechos objetivos conforme já mencionado anteriormente. A avaliação quanto a inconsistência e imprecisão, o risco foi considerado grave devidos aos dados serem procedentes de apenas um estudo com menos de 400 participantes. Quanto a evidência indireta, o risco foi considerado não grave. Dessa forma, o grau de certeza global da evidência foi considerado como baixo para todos os desfechos avaliados.

**Quadro 4.** Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Grau de Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Gau de certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Voriconazol	Anfotericina B desoxicolato	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Sucesso no tratamento (avaliado com: resolução dos sinais e sintomas e mais de 90% das lesões por aspergilose. As respostas parciais foram definidas como a melhora em 50% dos achados radiológicos.)</b>												
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Grave	Não grave	Grave	Nenhuma	76/144 (52,8%)	42/133 (31,6%)	RR 1,67 (1,25- 2,24)	212 a mais por 1.000 tratamentos (de 79 a 392 a mais)	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
<b>Sobrevida em 12 semanas</b>												
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Grave	Não grave	Grave	Nenhuma	102/144 (70,8%)	77/133 (57,9%)	RR 1,22 (1,02- 1,46)	27 a mais por 1.000 tratamentos (de 12 mais a 266 mais)	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
<b>Dias de internação hospitalar</b>												
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Grave	Não grave	Grave	Nenhuma	143	131	-	DM: 0.10 mais alto (erro padrão: 5.03 menor para 5.25 mais alto)	⊕⊕○○ Baixo	IMPORTANTE
<b>Dias de internação UTI</b>												
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Grave	Não grave	Grave	Nenhuma	143	131	-	DM: 2.48 menor (5.51 menor para 0.55 mais alto)	⊕⊕○○ Baixo	IMPORTANTE
<b>Eventos adversos potencialmente associados a droga</b>												
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Grave	Não grave	Grave	nenhuma	26/194 (13,4%)	45/185 (24,3%)	RR 0,55 (0,36 para 0,85)	109 menos por 1.000 (de 156 menos para 36 menos)	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO

Legenda: RR: Risco relativo; DM: diferença média.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo buscou avaliar as melhores evidências disponíveis relacionadas a eficácia e a segurança do medicamento voriconazol em comparação a anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) para o tratamento da aspergilose invasiva, há evidência baixa favorável ao uso da tecnologia para o sucesso do tratamento, sobretudo em 12 semanas e redução de efeitos adversos diretamente relacionados a droga. Porém, deve ser salientado que não foram encontrados estudos comparando diretamente o voriconazol e formulações lipídicas da anfotericina B (anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico de anfotericina B). Em uma revisão sistemática com metanálise, a eficácia do desoxicolato de anfotericina B e das formulações à base de lipídios foi semelhante. Não há estudo clínico randomizado com amostra grande avaliando o tratamento da aspergilose invasiva com complexo lipídico de anfotericina B.

De acordo com essa classificação, há uma evidência baixa de benefício no uso da tecnologia em saúde para os desfechos de interesse.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Thompson GR 3rd, Young JH. Aspergillus Infections. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1496-509.
2. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009;360(18):1870-84
3. Latgé JP, Chamilos G. Aspergillus fumigatus and Aspergillosis in 2019. *Clin Microbiol Rev* 2019;33(1):e00140-18.
4. Patterson T. Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasive-aspergillosis?search=aspergillosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasive-aspergillosis?search=aspergillosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
5. Patterson T. Treatment and prevention of invasive aspergillosis. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-invasive-aspergillosis?search=aspergillosis&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-invasive-aspergillosis?search=aspergillosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2).
6. Casadevall A, Pirofski LA. The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2003;1(1):17-24.
7. Schauvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(10): 782-92.
8. Balajee SA, Kano R, Baddley JW et al. Molecular identification of Aspergillus species collected for the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. *J Clin Microbiol*. 2009;47(10):3138-41.
9. Zilberberg MD, Harrington R, Spalding JR et al. Burden of hospitalizations over time with invasive aspergillosis in the United States, 2004-2013. *BMC Public Health*. 2019;19(1):591.
10. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13544.
11. Vanderbeke L, Spriet I, Breynaert C et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicating severe influenza: epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 2018;31(6):471-80.
12. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A et al. Defining and managing COVID19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis* 2021;21(6):e149-62.
13. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA et al. COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):132-5.
14. Verweij PE, Brüggemann RJM, Azoulay E et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med*. 2021;47(8):819-34.
15. Thompson Iii GR, Cornely OA, Pappas PG et al. Invasive Aspergillosis as an Under-recognized Superinfection in COVID-19. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(7):ofaa242.
16. Cornillet A, Camus C, Nimubona S et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis*. 2006;43(5):577.
17. Sales, MPU. Capítulo 5 - Aspergilose: do diagnóstico ao tratamento. *J Bras Pneumol*. 2009;35(12):1238-44.
18. Horger M, Hebart H, Einsele H et al. Initial CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in 45 non-HIV immunocompromised patients: association with patient outcome? *Eur J Radiol*. 2005;55(3):437-44.
19. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):139-47.

20. Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM et al. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):1144-55.
21. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):253-9.
22. Ashdown BC, Tien RD, Felsberg GJ. Aspergillosis of the brain and paranasal sinuses in immunocompromised patients: CT and MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162(1):155-9.
23. McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN et al. Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med*. 2014;371(2):150-60.
24. Riddell Iv J, McNeil SA, Johnson TM et al. Endogenous *Aspergillus* endophthalmitis: report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(4):311-20.
25. Levin LA, Avery R, Shore JW et al. The spectrum of orbital aspergillosis: a clinicopathological review. *Surv Ophthalmol*. 1996;41(2):142-54.
26. El-Hamamsy I, Dürreleman N, Stevens LM et al. *Aspergillus* endocarditis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(1):359-64.
27. Patterson T. Diagnosis of invasive aspergillosis. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponible em: [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-invasive-aspergillosis?search=aspergillosis%20diagnosis&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-invasive-aspergillosis?search=aspergillosis%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2).
28. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):433-42.
29. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1367-1376.
30. Maertens JA, Rahav G, Lee DG et al. Posaconazole *versus* voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, noninferiority trial. *Lancet* 2021;397(10273):499-509.
31. Maertens JA, Raad II, Marr KA et al. Isavuconazole *versus* voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387(10020):760-9.
32. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162(2):81-9.
33. Lestrade PP, Bentvelsen RG, Schauwvlieghe AFAD et al. Voriconazole Resistance and Mortality in Invasive Aspergillosis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2019;68(9):1463-1471.
34. Ullmann AJ, Aguado JM, Arian-Akdagli S et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(Suppl1):e1-38.
35. Tissot F, Agrawal S, Pagano L et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):433-44.
36. Blyth CC, Gilroy NM, Guy SD et al. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J*. 2014;44(12b):1333-49.

37. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13544.
38. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(1):96-128.
39. Verweij PE, Brüggemann RJM, Azoulay E et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med*. 2021;47(8):819-34.
40. Brasil. Ministério da Saúde. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais*. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
41. Drew RH. Pharmacology of amphotericin B. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-amphotericin-b?topicRef=2459&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-amphotericin-b?topicRef=2459&source=see_link).
42. Dismukes WE. Antifungal therapy: lessons learned over the past 27 years. *Clin Infect Dis*. 2006;42(9):1289-96.
43. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet*. 2002;359(9312):1135-44.
44. Steinbach WJ, Benjamin DK Jr, Kontoyiannis DP et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):192-8.
45. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Brasília: ANVISA [Internet]. 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351533487201467/?substancia=789>.
46. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis*. 1998;27(3):603-18.
47. Slain D. Lipid-based amphotericin B for the treatment of fungal infections. *Pharmacotherapy*. 1999;19(3):306-23.
48. Steimbach LM, Tonin FS, Virtuoso S et al. Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2017;60(3):146-154.
49. Mistro S, Maciel Ide M, de Menezes RG et al. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1774-7.
50. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(10):764-71.
51. Roden MM, Nelson LD, Knudsen TA et al. Triad of acute infusion-related reactions associated with liposomal amphotericin B: analysis of clinical and epidemiological characteristics. *Clin Infect Dis*. 2003;36(10):1213-20.
52. Ashley ED, Perfect JR. Pharmacology of azoles. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-azoles?sectionName=SERUM%20DRUG%20CONCENTRATION%20MONITORING&topicRef=2459&anchor=H26&source=see\\_link#H26](https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-azoles?sectionName=SERUM%20DRUG%20CONCENTRATION%20MONITORING&topicRef=2459&anchor=H26&source=see_link#H26).
53. Lexicomp. Voriconazole: Drug information Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/voriconazole-drug-information?search=voriconazol&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~148&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/voriconazole-drug-information?search=voriconazol&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1).
54. Zonios DI, Bennett JE. Update on azole antifungals. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(2):198-210.
55. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Brasília: ANVISA [Internet]. 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=9422>.

56. Pascual A, Calandra T, Bolay S et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):201-11.
57. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):45-51.
58. Pascual A, Calandra T, Bolay S et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):201-11.
59. Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(7):1786-99.
60. Hope WW. Population pharmacokinetics of voriconazole in adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(1):526-31.
61. Wong-Beringer A, Kriengkauykiat J. Systemic antifungal therapy: new options, new challenges. *Pharmacotherapy*. 2003;23(11):1441-62.
62. Mikus G, Scholz IM, Weiss J. Pharmacogenomics of the triazole antifungal agent voriconazole. *Pharmacogenomics*. 2011;12(6):861-72.
63. Zonios D, Yamazaki H, Murayama N et al. Voriconazole metabolism, toxicity, and the effect of cytochrome P450 2C19 genotype. *J Infect Dis*. 2014 Jun 15;209(12):1941-8.
64. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. et al. Newer systemic antifungal agents : pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs*. 2004;64(18):1997-2020.
65. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(1):24-34.
66. Weiler S, Fiegl D, MacFarland R et al. Human tissue distribution of voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Feb;55(2):925-8.
67. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK et al. Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(7):913-21.
68. Mohr J, Johnson M, Cooper T et al. Current options in antifungal pharmacotherapy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(5):614-45.
69. Alkan Y, Haefeli WE, Burhenne J et al. Voriconazole-induced QT interval prolongation and ventricular tachycardia: a non-concentration-dependent adverse effect. *Clin Infect Dis*. 2004 Sep 15;39(6):e49-52.
70. Philips JA, Marty FM, Stone RM et al. Torsades de pointes associated with voriconazole use. *Transpl Infect Dis*. 2007;9(1):33-6.
71. Epaulard O, Villier C, Ravaud P et al. A multistep voriconazole-related phototoxic pathway may lead to skin carcinoma: results from a French nationwide study. *Clin Infect Dis*. 2013;57(12):e182-8.
72. Wang TF, Wang T, Altman R et al. Periostitis secondary to prolonged voriconazole therapy in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(12):2845-50.
73. Boussaud V, Daudet N, Billaud EM et al. Neuromuscular painful disorders: a rare side effect of voriconazole in lung transplant patients under tacrolimus. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(2):229-32.
74. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Dalbøge CS et al. Voriconazole *versus* amphotericin B or fluconazole in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(2):CD004707.
75. Rodriguez A, Reyes J, Castaño Gamboa N. Assessment of the efficacy and safety of voriconazole, compared with available therapies in the treatment of patients with invasive aspergillosis: a network meta-analysis. *Value Health*. 2018;21(Suppl. 3):S240.



76. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002;346(4):225-34.
77. Li XD. Intravitreal injection of drugs combined with vitrectomy on fungal. *Int Eye Sci*. 2017;17(3):511-5.
78. Chai LY, Kullberg BJ, Earnest A et al. Voriconazole or amphotericin B as primary therapy yields distinct early serum galactomannan trends related to outcomes in invasive aspergillosis. *PLoS One*. 2014;9(2):e90176.
79. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole *versus* amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347(6):408-15.
80. Wingard JR, Herbrecht R, Mausekopf J et al. Resource use and cost of treatment with voriconazole or conventional amphotericin B for invasive aspergillosis. *Transpl Infect Dis*. 2007;9(3):182-8.
81. Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole *versus* amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):713-20.
82. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*. 2002;34: 7-14.
83. Sterne JAC, Savović J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
84. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 72.

## ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### **Análise de custo-efetividade**

**Voriconazol *versus* anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) para pacientes com aspergilose invasiva**

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação econômica do voriconazol para o tratamento de pacientes acometidos por aspergilose invasiva.

Demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (SVS/MS), a presente análise tem como objetivo avaliar a razão de custo-efetividade, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Os estudos que compõe este relatório foram elaborados pelo NAT do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

### 3. CONTEXTO

#### 3.1 Voriconazol para o tratamento de pacientes acometidos por aspergilose invasiva

A aspergilose invasiva (AI) é uma infecção progressiva, aguda e severa, de mau prognóstico, que pode ser fatal. Dados de 2019 indicam que AI está entre as principais causas de morte em pacientes severamente imunocomprometidos, com mortalidade que varia de 85 a 90% (Mesquita-rocha, 2019). No Brasil, a aspergilose é subestimada devido à ausência de dados oficiais (Brasil, 2021a).

A escolha terapêutica depende da forma clínica apresentada pelo indivíduo e da disponibilidade do medicamento. Segundo o *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update* da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, entre os agentes antifúngicos disponíveis para o tratamento e profilaxia da AI estão a anfotericina B desoxicolato (ABD) e seus derivados lipídicos como opções terapêuticas, quando o voriconazol não pode ser administrado (Patterson *et al.*, 2016). A ABD deve ser reservada para uso em locais e países com recursos limitados, onde não há nenhum agente alternativo disponível. As formulações lipídicas de AB devem ser consideradas onde os azóis são contraindicados ou não tolerados (Patterson *et al.*, 2016).

No Brasil, os antifúngicos indicados para tratamento das aspergiloses são: itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, caspofungina, micafungina ou formulações de AB. O complexo lipídico de anfotericina B (CLAB) e o itraconazol são medicamentos antifúngicos disponíveis no estoque estratégico do Ministério da Saúde, dispensados pela área técnica de Vigilância e Controle das Micoses Sistêmicas, desde 2008 (Brasil, 2021a).

Os custos diretos associados à doença incluem aqueles com pacientes internados, ambulatoriais, aumento do tempo de permanência no hospital, custos da farmacoterapia antifúngica e os relacionados ao tratamento de eventos adversos (EAs) relacionados a medicamentos (Jansen *et al.*, 2006; Ostermann *et al.*, 2014; Rubio-Terres e Grau, 2010).

Esta avaliação econômica apresenta a relação de custo-efetividade incremental do tratamento medicamentoso da AI empregando-se o voriconazol, comparado ao complexo lipídico de anfotericina B (CLAB) e anfotericina B desoxicolato (ABD). O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados no Quadro 1 conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (Husereau *et al.*, 2013).

**Quadro 1.** Características do modelo de análise de custo-efetividade.

<b>Antecedentes e objetivos</b>	Análise de custo-efetividade do voriconazol para tratamento de pacientes com aspergilose pulmonar invasiva, comparado ao complexo lipídico de anfotericina B e anfotericina B desoxicolato
<b>População-alvo</b>	Pacientes sintomáticos para infecção por <i>Aspergillus spp.</i> invasiva, definitiva ou provável, com mais de 12 anos de idade, imunocomprometidos e imunossuprimidos

<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde (SUS)
<b>Comparadores</b>	Complexo lipídico de anfotericina B (CLAB) e anfotericina B desoxicolato (ABD)
<b>Horizonte temporal</b>	12 semanas para a intervenção
<b>Taxa de desconto</b>	Não foi aplicada
<b>Medidas de efetividade</b>	sobrevida e sucesso terapêutico
<b>Estimativa de custos</b>	Os custos diretos relacionadas as tecnologias: tratamento medicamentoso, consultas e procedimentos
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Modelo escolhido</b>	Árvore de decisão
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise univariada

Fonte: Elaboração própria.

A pergunta que precisa ser respondida nesta análise é: Qual a razão de custo-efetividade da implementação do tratamento farmacológico com voriconazol, comparado aos tratamentos com CLAB e ABC, na infecção invasiva por *Aspergillus spp.*?

### 3.1.1 MÉTODO

#### 3.1.1.1 População alvo

Pacientes com aspergilose invasiva definitiva ou provável, com mais de 12 anos de idade, imunocomprometidos e imunossuprimidos, tais como aqueles com malignidade hematológica e neutropenia prolongada ou submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas, transplante de fígado ou infecção subjacente por HIV (Calabró e Follador, 2003; Herbrecht, R; Denning, DW; Patterson, TF; Bennet, 2002; Ostermann *et al.*, 2014; Wenzel *et al.*, 2005)

#### 3.1.1.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS) como órgão financiador de serviços.

#### 3.1.1.3 Comparadores

Os comparadores empregados são a terapia com anfotericina em duas formulações: desoxicolato de anfotericina B (ABD) conhecido também como anfotericina B convencional (ABC) e complexo lipídico de anfotericina B (CLAB).

#### 3.1.1.4 Horizonte temporal

O horizonte considerado para a análise de custo-efetividade foi de 12 semanas para a intervenção, duração típica de um episódio de AI (Calabró e Follador, 2003; Garbino, Schnetzler e Roberts, 2006; Herbrecht, R; Denning, DW; Patterson, TF; Bennet, 2002; Lewis *et al.*, 2005; Wenzel *et al.*, 2005).

### 3.1.1.5 Taxa de desconto

Não foram aplicadas taxa de desconto, uma vez que o horizonte temporal é menor que um ano.

### 3.1.1.6 Desfechos de saúde

Considerou-se dois desfechos primários: sobrevivência ao final do tratamento e sucesso terapêutico como medidas de efetividade (Calabro e Follador, 2003; Garbino, Schnetzler e Roberts, 2006; Herbrecht, R; Denning, DW; Patterson, TF; Bennet, 2002; Jansen *et al.*, 2005; Kuti *et al.*, 2004; Rubio-Terres e Grau, 2010; Wenzel *et al.*, 2005).

### 3.1.1.7 Estimativa de recursos e custos

As estimativas referentes aos custos diretos médicos compreenderam a identificação, a mensuração e a valoração dos recursos utilizados. As incertezas foram avaliadas na análise de sensibilidade (Brasil, 2014). No tratamento da AI, que tem duração média de 12 semanas, o esquema proposto e as suas doses são derivados dos protocolos. A primeira fase é realizada intra-hospitalar, com o paciente internado. (Calabro e Follador, 2003; Garbino, Schnetzler e Roberts, 2006; Herbrecht, R; Denning, DW; Patterson, TF; Bennet, 2002; Martinez, 2006; Patterson *et al.*, 2016; Wenzel *et al.*, 2005):

(a) voriconazol 6 mg/kg por via intravenosa duas vezes ao dia no dia 1 (D1), seguido de 4 mg/kg por via intravenosa duas vezes ao dia, por pelo menos sete dias. No primeiro dia temos 12 mg/kg e nos 6 dias seguintes, 8mg/kg. Após este período, no D8, os pacientes poderiam mudar para o voriconazol oral, 200 mg duas vezes ao dia ou ABD intravenosa (1,0 a 1,5 mg/kg, uma vez ao dia) até cumprirem as 12 semanas;

(b) ABD<sup>6</sup>, onde a terapia é iniciada com uma dose diária de 0,25 mg/kg de peso corpóreo, administrada por um período entre 2 a 6 horas, em pacientes com boa função cardiorrenal. Sendo bem tolerada esta dose inicial, a dose diária total pode chegar até 1,0 mg/kg de peso corpóreo, em infecções causadas por patógenos menos sensíveis;

(c) CLAB, cuja dose diária recomendada para adultos e crianças (incluindo neonatos prematuros) é de 1,0 a 5,0mg/Kg/dia, em uma única infusão. A dosagem deve ser ajustada de acordo com as necessidades específicas de cada paciente. No modelo foi utilizada a dose de 5,0mg/Kg/dia por um período de oito dias (Chandrsekhar, 2008; Walsh *et al.*, 2008; Wingard *et al.*, 2000).

A segunda fase dura ao menos 11 semanas. Para o voriconazol, conforme descrito, no D8, os pacientes trocam o uso endovenoso para sua apresentação oral de 200 mg, duas vezes ao dia, totalizando 400mg/dia/paciente até o D84, totalizando 76 dias de tratamento, mas já em domicílio. Para o CLAB e o ABD não existe tratamento oral após a fase endovenosa.

---

<sup>6</sup> A DDD da anfotericina B (J02AA01), como antibiótico empregado no tratamento de micoses sistêmicas, é de 35 mg. Há variações de acordo com a infecção a ser tratada (WHO, 2020). Esta DDD é baseada em formulações convencionais. Dosagens de outras formulações, como a anfotericina lipossomal, podem variar consideravelmente, o que deve ser levado em considerações. Poderiam ser adotados para anfotericina B uma dose média de 0,85mg diários, considerando uma pessoa de 70 kg, o que dá 59,5 mg/dia.

No aparecimento de eventos adversos, as prescrições para o voriconazol e o ABD podem ser substituídas por: (a) ABD; (b) CLAB; (c) ABD associado ao itraconazol oral (200 mg a cada 12h, oral); (d) CLAB associado ao itraconazol oral (200 mg a cada 12h, oral) (Calabró e Follador, 2003; Herbrecht, R; Denning, DW; Patterson, TF; Bennet, 2002). Para o CLAB, foi incluído a substituição por voriconazol. As substituições devem ser feitas quando identificadas as reações adversas aos medicamentos (RAM) ou na ausência de resposta e suas probabilidades são apresentadas nas tabelas a seguir, a primeira sobre a eficácia e taxas de mudança da terapia antifúngica e a segunda com o período sob terapia antifúngica e período de internação hospitalar e tempo de terapia inicial antes da troca de terapia antifúngica.

Considerou-se as posologias diárias de manutenção dos tratamentos para estimar o custo total de cada tratamento medicamentoso. Os preços foram extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS) (Brasil, 2021b). Os registros exibidos especificam as compras realizadas nos últimos 18 meses, o que corresponde ao seguinte período: 16/05/2020 a 16/11/2021. O valor utilizado é uma média ponderada dos valores pagos pelas quantidades adquiridas. Os códigos empregados para o voriconazol foram: BR0338297 (comprimido de 200 mg) e BR0338298 (pó liofilizado para solução injetável/frasco ampola de 200 mg). A anfotericina B tem o código BR0332888 para o pó liofilizado de 100mg, frasco-ampola e o frasco-ampola de 50mg, cujo código é BR0268395. O CLAB tem código BR0324358, 5 mg/mL, suspensão injetável, frasco com 20 mL. A apresentação de itraconazol usada foram cápsulas de 100 mg (BRA268861). O preço do CLAB foi fornecido pela área técnica em dezembro de 2021.

O procedimento código 03.03.01.016-9 - Tratamento de micoses<sup>7</sup> prevê, além do uso da medicação indicada, o monitoramento dos seus efeitos tóxicos e adversos associados ao uso da ABD e CLAB. O valor pago pelo SUS, por 4 dias de tratamento, é de R\$ 465,31, onde R\$ 414,97 são devidos ao serviço hospitalar, R\$50,34 estão relacionados aos serviços profissionais (Brasil, 2021c).

Todos os recursos utilizados são valorados em reais. A tabela abaixo apresenta os custos dos procedimentos e tratamentos.

**Tabela 1.** Custos dos procedimentos, tratamentos, medicamentos e testes imputados no modelo econômico

Procedimentos/Medicamentos/Tratamentos Caso base	Custos (R\$), valores de 2021		
	Concentração	Custo unitário <sup>8</sup>	Fonte
Medicamentos para terapia antifúngica			
Voriconazol (comprimido)	200 mg	21,32	(Brasil, 2021b)
Voriconazol (frasco-ampola de 200mg)	200 mg	128,00	(Brasil, 2021b)
Complexo lipídico de anfotericina B (CLAB) frasco com 20mL	5mg/mL	569,35	Área técnica
Anfotericina B desoxilato (ABD) frasco-ampola 50mg	50 mg	25,21	(Brasil, 2021b)
Itraconazol (cápsula)	100 mg	0,7836	(Brasil, 2021b)

<sup>7</sup> Os códigos das micoses de interesse, presentes no SIGTAP, são: B440 – aspergilose pulmonar invasiva; B441 – outras aspergilose pulmonares; B 447 - aspergilose disseminada; B448 – outras formas de aspergilose; B449 – aspergilose não especificada.

<sup>8</sup> As apresentações mais baratas foram usadas na composição da posologia diária/tratamento. No BPS há registro de voriconazol comprimido de 200mg, com preço unitário de R\$20,00 e de frasco ampola a R\$128,00 a unidade. Mas, para todos os medicamentos, usou-se a média ponderada (9). A área técnica do SVS/MS forneceu os preços do CLAB 5mg/ml – 20ml, valor unitário de R\$569,35 e A Anfotericina B Lipossomal de 50mg/ml – 20 ml – USD 16,25. Os cálculos foram efetuados tendo como base um adulto com 70 kg.

Procedimentos/Medicamentos/Tratamentos Caso base		Custos (R\$), valores de 2021	
<i>Tratamento primário</i>			
Medicamentos	Unidade	Custo diário /paciente	Fonte
ABD	1 mg/kg/ IV	35,29	(Brasil, 2021b)
CLAB	5 mg/kg/ IV	1.992,72	Área técnica
Voriconazol	12 mg/kg/dia/ IV	537,60	(Brasil, 2021b)
Voriconazol	8 mg/kg/dia/ IV	358,40	(Brasil, 2021b)
Voriconazol	400 mg	42,64	(Brasil, 2021b)
<i>Tratamento Resgate</i>			
CLAB	5 mg/kg/ IV	1.992,72	Área técnica
ABD associado ao itraconazol oral	1 mg/kg/ IV + 200 mg/dia	36,86	(Brasil, 2021b)
CLAB associado ao itraconazol oral	5 mg/kg/ IV + 200 mg/dia	1.994,29	(Brasil, 2021b) e Área técnica
Voriconazol	8 mg/kg/dia/ IV	358,40	(Brasil, 2021b)
Voriconazol	400mg/dia	42,64	(Brasil, 2021b)
Itraconazol	400 mg/dia	3,13	(Brasil, 2021b)
<i>Controle de RAM*</i>			
Hospitalização e cuidado	Unidade	Custo unitário	Fonte
Diária de Unidade de Terapia Intensiva adulto II (UTI II) (08.02.01.008-3)**	1	478,72	(Brasil, 2021c)
Diária internação por micoses ***	1	224,66	(Brasil, 2021c)
Consulta ambulatorial/ Consulta médica atenção especializada (código 03.01.01.007-2)	1	10,00	(Brasil, 2021c)
Tratamento de micoses (código 03.03.01.016-9)	1	116,33	(Brasil, 2021c)
<i>Monitoramento de efeitos adversos</i>			
Hemograma completo (02.02.02.038-0)	1	4,11	(Brasil, 2021c)
Contagem de plaquetas (02.02.02.002-9)	1	2,73	(Brasil, 2021c)
Teste de função renal Dosagem de creatinina (02.02.01.031-7)	1	1,85	(Brasil, 2021c)
Testes de função hepática Dosagem de bilirrubina total e frações (02.02.01.020-1) Dosagem de anticoagulante circulante (02.02.02.016-9)	1	2,01 4,11	(Brasil, 2021c)
<i>Tratamento da insuficiência renal grave</i>			
Instalação de cateter duplo lúmen (03.09.06.001-0)	1	112,48	(Brasil, 2021c)
Hemodiálise (03.05.01.009-3) - (máximo 3 sessões por semana)	1	194,20	(Brasil, 2021c)
Tratamento de insuficiência renal aguda (03.05.02.004-8)	1	246,89	(Brasil, 2021c)

Fonte: Elaboração própria. Legenda: IV-intravenoso. \* Baseado em Calabró & Follador (2003). \*\* R\$410,92 referentes aos serviços hospitalares e R\$67,80 serviço profissional. \*\*\* As diárias foram calculadas a partir de informações de janeiro a setembro de 2021 empregando o valor médio da internação por micoses e dividindo-se pelo tempo médio de internação (R\$2.246,61 em 10 dias).

Neste modelo de custo-efetividade para o tratamento da AI, o uso dos recursos para cada medicamento é encontrado na tabela a seguir.

**Tabela 2.** Uso dos recursos no modelo da AI

Recursos usados no modelo da AI	Medicamentos tratamento primário	Fonte
---------------------------------	----------------------------------	-------



	ABD / CLAB / Voriconazol			
<i>Monitoramento de efeitos adversos</i>				
Hemograma completo (02.02.02.038-0)	3xsemana			(Calabró e Follador, 2003)
Contagem de plaquetas (02.02.02.002-9)				(Calabró e Follador, 2003)
Teste de função renal Dosagem de creatinina (02.02.01.031-7)	2xsemana			(Calabró e Follador, 2003)
Testes de função hepática Dosagem de bilirrubina total e frações (02.02.01.020-1) Dosagem de anticoagulante circulante (02.02.02.016-9)	2xsemana			(Calabró e Follador, 2003)
<i>Tratamento da insuficiência renal grave</i>				
Instalação de cateter duplo lúmen (03.09.06.001-0)	1	0	0	
Hemodiálise (03.05.01.009-3) - (máximo 3 sessões por semana)	45 dias	0	0	(Wingard <i>et al.</i> , 1999)
Tratamento de insuficiência renal aguda (03.05.02.004-8)	45 dias	0	0	(Wingard <i>et al.</i> , 1999)

Fonte: Elaboração própria.

Os custos imputados no modelo são derivados do diagnóstico da infecção fúngica, duração do tratamento hospitalar, custos das internações, manejo das RAM e custos dos medicamentos, inclusive na fase ambulatorial.

### 3.1.1.8 Eficácia

As estimativas da eficácia e taxas de mudança terapêutica encontram-se relacionadas na **Tabela 9**.

### 3.1.1.9 Pressupostos

O modelo contempla o tratamento e acompanhamento da AI no período de 12 semanas e emprega dados clínicos do Estudo Comparativo Global de Aspergilose (CGA) (Herbrecht, R; Denning, DW; Patterson, TF; Bennet, 2002) e os dados da literatura (Calabró e Follador, 2003; Garbino, Schnetzler e Roberts, 2006; Herbrecht, R; Denning, DW; Patterson, TF; Bennet, 2002; Jansen *et al.*, 2005; Kuti *et al.*, 2004; Rubio-Terres e Grau, 2010; Wenzel *et al.*, 2005). Para o CLAB, na ausência de dados foram utilizadas informações existentes para a anfotericina lipossomal, na medida que as duas formulações apresentam resultados semelhantes na eficácia do tratamento, ainda que o CLAB revele uma maior nefrotoxicidade (Aguado *et al.*, 2004; Cannon, Garey e Danziger, 2001; Safdar *et al.*, 2010; Walsh *et al.*, 1998; Wingard *et al.*, 2000; Yang *et al.*, 2014).

A duração da terapia antifúngica e da hospitalização foi limitada em 84 dias para garantir a mesma duração de observação. Para o voriconazol, a média 14 dias de tratamento IV, seguidos por 50 dias de terapia oral, com uma permanência hospitalar média de 23 dias. A duração média do tratamento intravenoso (IV) com ABD em pacientes que não foram alterados desde a terapia inicial foi de 21 dias. Nesse grupo, 20% passaram para o itraconazol oral e, em média, receberam 7 dias adicionais de terapia oral. Para o CLAB a média de tratamento IV foi de 8 dias. O tempo médio de permanência em terapia intensiva foi de 4 dias para todos os grupos. Ambos os grupos fizeram duas consultas

ambulatoriais (Tabela 9) (Calabró e Follador, 2003; Garbino, Schnetzler e Roberts, 2006; Herbrecht, R; Denning, DW; Patterson, TF; Bennet, 2002; Jansen et al., 2005; Kuti et al., 2004; Rubio-Terres e Grau, 2010; Wenzel et al., 2005).

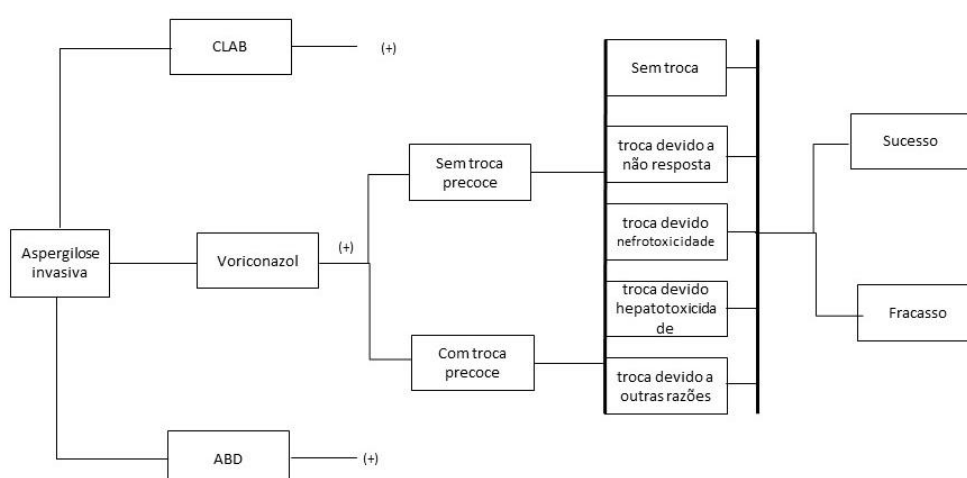
As alterações nos pacientes que tiveram de mudar de terapêutica antifúngica foram as seguintes: 1) Na toxicidade grave precoce, a duração média do tratamento inicial, em os braços de voriconazol e ABD foi de 3 dias (Calabró e Follador, 2003; Wenzel *et al.*, 2005). Para o CLAB, não se considerou a existência dessa RAM; 2) Resultado de não resposta, toxicidade renal ou hepatotoxicidade, a duração média do tratamento na terapia inicial foi de 16 dias para ABD, 19 dias para o CLAB e 26 dias para voriconazol (Jansen *et al.*, 2005, 2006; Kuti *et al.*, 2004; Linden, 2003).

Um curso completo de tratamento de resgate foi assumido para todas as mudanças de terapia. Em pacientes que mudaram para ABD ou para CLAB, julgou-se que tiveram duração de tratamento com esses medicamentos igual à duração da terapia com ABD para pacientes sem troca (Jansen *et al.*, 2005, 2006; Kuti *et al.*, 2004; Linden, 2003; Wenzel *et al.*, 2005). Para aqueles que trocaram para ABD, considerou-se que haviam passado 18 dias adicionais no hospital, incluindo quatro na UTI, além de três visitas diárias ao hospital e duas consultas ambulatoriais (Calabró e Follador, 2003). Para pacientes que mudaram para qualquer outra terapia antifúngica, estabeleceu-se 23 dias adicionais no hospital, incluindo seis na UTI (Wenzel *et al.*, 2005).

Considerou-se os custos diretos com medicamentos e o gerenciamento de suas RAM, procedimentos, exames, consultas e internações (em ambulatório e CTI). Custos unitários da diária da UTI e tratamento de micose foram valorados, assim como a frequência de sua utilização, na estimativa do custo total.

### 3.1.1.10 Modelo econômico

Um modelo analítico de decisão foi desenvolvido para análise econômica do tratamento primário para AI, em pacientes imunocomprometidos, empregando-se na farmacoterapêutica os seguintes medicamentos: (a) voriconazol; (b) CLAB; (c) ABD.



**Figura 1.** Árvore de decisão para o tratamento da AI definitiva provável em pacientes imunocomprometidos

Fonte: Adaptado de(Wenzel *et al.*, 2005). Legenda: CLAB: Complexo Lipídico de Anfotericina B, ABD: Anfotericina B desoxicolato; (+): caminho do tratamento.

Após o tratamento primário, pacientes que tiveram uma resposta inadequada à terapia ou que experimentaram toxicidade grave mudaram para qualquer outra terapia antifúngica. As opções de caminho foram: (a) nenhuma mudança em relação à terapia de antifúngica inicial, (b) mudança precoce na terapia de FA devido a toxicidade grave (nos primeiros 4 dias), (c) troca devido à não resposta, (d) mudança devido a toxicidade renal importante, (e) troca devido a hepatotoxicidade importante e (f) mudança devido a qualquer outro motivo. As probabilidades de transição devido aos efeitos adversos estão relacionadas na tabela a seguir.

**Tabela 3.** Eficácia e taxas de mudança da terapia antifúngica randomizada inicial - caso base. Probabilidades

	Probabilidades de cada braço		
	ABD <sup>1</sup>	CLAB <sup>2</sup>	Voriconazol <sup>1</sup>
<b>Sem alteração da terapia inicial</b>	0,263	0,616	0,715
<b>Mudanças na terapia de FA relacionadas a</b>			
Toxicidade precoce grave	0,195		0,028
Não resposta ou resposta clínica insatisfatória	0,150	0,197	0,132
Insuficiência renal	0,308		
Hepatotoxicidade	0,023	0,042	0,028
Outros motivos	0,060	0,145	0,097
<b>Total de substituições por outros antifúngicos</b>	<b>0,736</b>	<b>0,385</b>	<b>0,285</b>
<b>Total de tratamentos bem-sucedidos, inclusive trocas</b>	<b>0,316</b>	<b>0,49</b>	<b>0,528</b>
<b>Falhas (mortes incluídas)</b>	<b>0,684</b>	<b>0,51</b>	<b>0,472</b>
Mortalidade por todas as causas	0,421	0,24	0,292

Fontes: 1 - (Wenzel *et al.*, 2005); 2 - (Chandrasekar, 2008; Ostermann *et al.*, 2014; Tiphine, Letscher-Bru e Herbrecht, 1999)

O período de internação hospitalar com uso de medicação para infecção invasiva por *Aspergillus spp.*, por forma farmacêutica, para os pacientes que não trocaram de medicação pode ser visualizado na Tabela a seguir. A medicação oral pode ser usada no domicílio do paciente.

**Tabela 4.** Período de tempo sob terapia antifúngica e período de internação hospitalar e tempo de terapia inicial antes da troca de terapia antifúngica

	ABD <sup>1</sup>	CLAB <sup>2</sup>	Voriconazol <sup>1</sup>
<b>Período de terapia antifúngica (dias)</b>			
Com terapia intravenosa	21	8	14
Com terapia oral	20		50
<b>Período de hospitalização (dias)</b>			
Em UTI	4	4	4
Em enfermaria	17	4	19
<b>Tempo de terapia inicial, antes da troca (dias)</b>			

	ABD <sup>1</sup>	CLAB <sup>2</sup>	Voriconazol <sup>1</sup>
<b>Período de terapia antifúngica (dias)</b>			
Com terapia intravenosa	21	8	14
<b>Razão da descontinuação</b>			
Toxicidade precoce grave	3		3
Não resposta ou resposta clínica insatisfatória	16	19	26
Hepatotoxicidade	16	19	26
Outros motivos	16	19	26

Fontes: 1 - (Wenzel *et al.*, 2005); 2 - (Chandrasekar, 2008; Ostermann *et al.*, 2014; Tiphine, Letscher-Bru e Herbrecht, 1999)

O modelo também considerou as trocas dos medicamentos empregados em cada braço, no tratamento primário, por outros antifúngicos alternativos. Utilizou-se o mesmo percentual de uso do voriconazol para o CLAB, trocando-se a indicação do CLAB por voriconazol. A tabela a seguir apresenta o percentual de troca de ABD, CLAB e Voriconazol por outras terapêuticas, além do motivo da mudança.

**Tabela 5.** Percentual de mudança dos antifúngicos de primeira linha pela segunda linha de tratamento, associado ao motivo da mudança

	Probabilidades de cada braço (%)		
	ABD	CLAB	Voriconazol
<b>Motivo da alteração de terapia (troca)</b>			
<b>Toxicidade precoce grave</b>			
Troca por ABD	0,0	-	8,9
Troca por CLAB	66,7	-	91,1
Troca por ABD + itraconazol oral	0,3	-	0,0
Troca por CLAB + itraconazol oral	33,0	-	0,0
<b>Não resposta ou resposta clínica insatisfatória</b>			
Troca por ABD	38,2	21,6	21,6
Troca por CLAB	26,0	59,0	59,0
Troca por ABD + itraconazol oral	5,7	15,8	15,8
Troca por CLAB + itraconazol oral	30,1	3,6	3,6
<b>Insuficiência renal</b>	<b>0,308</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Troca por ABD	6,7	-	-
Troca por CLAB	86,6	-	-
Troca por ABD + itraconazol oral	6,7	-	-
<b>Hepatotoxicidade</b>			
Troca por ABD	72,1	93,2	93,2
Troca por CLAB	27,9	6,8	6,8
<b>Outros motivos</b>			
Troca por ABD	49,0	6,3	6,3
Troca por CLAB	49,0	93,7	93,7
Troca por ABD + itraconazol oral	2,0	0,0	0,0

Fonte: Utilizou-se dados de (Calabró e Follador, 2003; Wenzel *et al.*, 2005), trocando-se a AB Lipossomal por CLAB. Considerou-se que a proporção dos medicamentos utilizados no resgate dos pacientes utilizando CLAB igual a do voriconazol. Nessa situação, empregou-se o voriconazol no lugar do CLAB.

#### 3.1.1.11 Análise de sensibilidade

As incertezas do modelo foram analisadas através de análise de sensibilidade determinística, e os custos dos medicamentos de acordo com valores encontrados em bases de compras públicas.

## 4. RESULTADOS

Para a efetividade medida na taxa de resposta bem-sucedida (TRBS), o resultado arvore de decisão realizada para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), encontra-se na Tabela abaixo. O voriconazol dominou as formulações CLAB e ABD.

**Tabela 6.** Razão de custo incremental em TRBS das estratégias de da infecção por Aspergilose.

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (TRBS)	Δ Efetividade	RCEI (R\$/ TRBS)
Voriconazol	14.768		0,528		
CLAB	20.935	6.616	0,49	-0,038	Dominado
ABD	25.529	4.594	0,316	-0,174	Dominado

Legenda: Δ - diferença incremental.

Fonte: Elaboração própria

A Tabela a seguir apresenta os resultados da análise com a efetividade medida de acordo com a sobrevida. Nessa condição, o voriconazol e o CLAB tiveram uma relação de custo-efetividade positiva, dominando a estratégia ABD. Por sua vez, devido ao alto valor da RCEI para o CLAB, o voriconazol pode ser considerado como a estratégia mais custo efetiva.

**Tabela 7.** Razão de custo incremental em taxa de sobrevida das estratégias de tratamento de pacientes com aspergilose pulmonar invasiva

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (sobrevida)	Δ Efetividade	RCEI (R\$/ sobrevida)
Voriconazol	14.768		0,708		20.858,76
CLAB	20.935	6.616	0,76	0,042	157.523,81
ABD	25.529	4.594	0,579	-0,141	Dominado

Legenda: Δ - diferença incremental; RCEI – razão de custo-efetividade incremental. Obs.: Efetividade em taxa de sobrevida. Fonte: Elaboração própria

### 4.1 Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada determinística para as probabilidades de ocorrência de efeitos adversos e na variação de 50% do custo de aquisição dos medicamentos. Nenhuma dessas análises produziu modificação da condição inicial. Para a primeira variável, uma mudança de 10% nas probabilidades manteve o custo total do tratamento com voriconazol abaixo de R\$ 15.000,00 e do CLAB acima de R\$ 19.000,00. Com isto, não se alteram as conclusões anteriores, tanto para a efetividade medida em TRBS, como em sobrevida.

A variação de custo de aquisição dos medicamentos produz resultados semelhantes ao anterior. Para um aumento de 50% no preço do voriconazol, o valor do seu tratamento seria de R\$ 18.390 *vis a vis* o de R\$ 21.274 para o CLAB. Por sua vez, a redução de 50% custo do CLAB faria o valor do seu tratamento diminuir para R\$ 16.025 e do voriconazol para R\$ 13.422 devido ao seu uso na terapia de resgate. O CLAB continua sendo uma estratégia dominada, se a efetividade fosse medida em TRBS, e sem alteração, quando medida em taxa de sobrevida.

## 5. LIMITAÇÕES DA ANÁLISE ECONÔMICA

O CLAB tem como uso principal servir de segunda linha ou terapia de resgate para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas em pacientes refratários ou intolerantes aos ABD ou outros agentes antifúngicos sistêmicos, com insuficiência renal ou outras contraindicações (Chandrasekar, 2008; Patterson *et al.*, 2016). Os dados que levam à aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA), agência reguladora dos EUA, para uso clínico de ABLC, foram derivados dados coletados de 556 casos de infecções de fungos invasivos, por meio de um método aberto, em pacientes refratários ou intolerantes à terapia antifúngica (Walsh *et al.*, 1998). A maioria desses pacientes havia recebido ABD previamente. Uma segunda fonte de dados importante é o suporte do setor CLEAR (Intercâmbio Colaborativo de Pesquisa Antifúngica), que fornece informações sobre a eficácia e segurança renal de ABD e CLAB a partir de dados de 3.514 pacientes que receberam a droga durante 1996 a 2000, em 160 instituições norte-americanas (Pappas, 2005). Esses dados têm muitas limitações: o registro é retrospectivo; a coleta foi baseada em notificação voluntária, com possível viés de seleção; objetivamente faltaram critérios de resposta definidos; e o acompanhamento de pacientes foi limitado. Como resultado, as evidências da utilização do CLAB são fracas ou não existem.

Na tentativa de se superar essas dificuldades, assumiu-se informações existentes para a anfotericina B lipossomal. Essa hipótese baseou-se na comprovação da similaridade de resposta das duas das formulações (Falci, Rosa, Da e Pasqualotto, 2015; Hamill, 2013; Herbrecht *et al.*, 2003; Kuti *et al.*, 2004; Leenders *et al.*, 1998; Tiphine, Letscher-Bru e Herbrecht, 1999; Yang *et al.*, 2014). As conclusões do modelo devem considerar essa limitação.

Este estudo apresenta limitações, além das hipóteses avaliadas na análise de sensibilidade, que merecem ser discutidas. Algumas delas são inerentes ao processo de modelagem, que pode simplificar demais a progressão da doença, devido a sua divergência em relação às circunstâncias do mundo real, e o uso de mais de um tratamento ou os cuidados e hospitalizações com as complicações da doença e efeitos adversos do tratamento. Diferentes fontes de dados internacionais foram a base da estimativa dos valores das probabilidades de transição. Na análise de sensibilidade essas variáveis não mostraram impacto nos resultados.

Os custos unitários foram derivados do SIGTAP e podem estar subestimados. Nesta análise, assumimos dias iguais de hospitalização para pacientes que utilizaram qualquer uma das tecnologias. A duração da admissão, risco de readmissão e risco de complicações poderia ser maior, aumentando assim o custo e duração dos cuidados hospitalares.

## 6. REFERÊNCIAS

- AGUADO, J. M. *et al.* Assessment of nephrotoxicity in patients receiving amphotericin B lipid complex: A pharmacosurveillance study in Spain. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 10, n. 9, p. 785–790, 2004.
- BRASIL. **Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica**. 2ª edição ed. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, 2014.
- \_\_\_\_\_. **Ministério da Saúde — Aspergilose**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aspergilose>>. Acesso em: 14 dez. 2021a.
- \_\_\_\_\_. **Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde**.
- \_\_\_\_\_. **Ministério da Saúde - DATASUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS**.
- CALABRÓ, A. A.; FOLLADOR, W. Custo-efetividade de voriconazol versus anfotericina B no tratamento da aspergilose invasiva Cost. **RBM Revista Brasileira de Medicina**, v. 60, n. 7, p. 1–8, 2003.
- CANNON, J. P.; GAREY, K. W.; DANZIGER, L. H. A prospective and retrospective analysis of the nephrotoxicity and efficacy of lipid-based amphotericin B formulations. **Pharmacotherapy**, v. 21, n. 9 I, p. 1107–1114, 2001.
- CHANDRASEKAR, P. H. Amphotericin B lipid complex: Treatment of invasive fungal infections in patients refractory to or intolerant of amphotericin B deoxycholate. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 4, n. 6, p. 1285–1294, 2008.
- FALCI, D. R.; ROSA, F. B. DA; PASQUALOTTO, A. C. Comparison of nephrotoxicity associated to different lipid formulations of amphotericin B: A real-life study. **Mycoses**, v. 58, n. 2, p. 104–112, 2015.
- GARBINO, J.; SCHNETZLER, G.; ROBERTS, C. Invasive aspergillosis: Is treatment with “inexpensive” amphotericin B cost-saving if “expensive” voriconazole is only used on demand? **Swiss Medical Weekly**, v. 136, n. 39–40, p. 624–630, 2006.
- HAMILL, R. J. Amphotericin B formulations: A comparative review of efficacy and toxicity. **Drugs**, v. 73, n. 9, p. 919–934, 2013.
- HERBRECHT, R; DENNING, DW; PATTERSON, TF; BENNET, J. G. R. ET AL. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 6, p. 408–415, 2002.
- HERBRECHT, R. *et al.* The lipid formulations of amphotericin B. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 4, n. 8, p. 1277–1287, 2 ago. 2003.
- HUSEREAU, D. *et al.* Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. **Value in Health**, v. 16, n. 2, p. 231–250, mar. 2013.
- JANSEN, J. P. *et al.* Economic evaluation of voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in the Netherlands. **Current Medical Research and Opinion**, v. 21, n. 10, p. 1535–1546, 2005.
- JANSEN, J. P. *et al.* Economic evaluation of voriconazole versus conventional amphotericin B in the treatment of invasive aspergillosis in Germany. **Value in Health**, v. 9, n. 1, p. 12–23, 2006.
- KUTI, J. L. *et al.* Pharmacoeconomic analysis of amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections. **PharmacoEconomics**, v. 22, n. 5, p. 301–310, 2004.
- LEENDERS, A. C. A. P. *et al.* Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. **British Journal of Haematology**, v. 103,



n. 1, p. 205–212, 1998.

LEWIS, J. S. *et al.* Cost advantage of voriconazole over amphotericin B deoxycholate for primary treatment of invasive aspergillosis. **Pharmacotherapy**, v. 25, n. 6, p. 839–846, 2005.

LINDEN, P. K. Amphotericin B lipid complex for the treatment of invasive fungal infections. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 4, n. 11, p. 2099–2110, 2003.

MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos\* An update on the use of antifungal agents. **J Bras Pneumol**, v. 32, n. 5, p. 449–60, 2006.

MESQUITA-ROCHA, S. *Aspergillus fumigatus*: aspectos gerais e importância na medicina contemporânea *Aspergillus fumigatus*: general aspects and importance in contemporary medicine. **Journal of the Health Sciences Institute**, v. 37, n. 2, p. 169–173, 2019.

NUCCI, M.; MARR, K. A. Emerging Fungal Diseases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 4, p. 521–526, 15 ago. 2005.

OSTERMANN, H. *et al.* Cost analysis of voriconazole versus liposomal amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis among patients with haematological disorders in Germany and Spain. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 15, n. 52, p. 1–8, 2014.

PAPPAS, P. G. Amphotericin B Lipid Complex in the Treatment of Invasive Fungal Infections: Results of the Collaborative Exchange of Antifungal Research (CLEAR), an Industry-Supported Patient Registry. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, n. Supplement\_6, p. S379–S383, maio 2005.

PATTERSON, T. F. *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 4, p. e1–e60, 2016.

RUBIO-TERRES, C.; GRAU, S. Pharmacoeconomics of voriconazole. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 11, n. 6, p. 877–887, 2010.

SAFDAR, A. *et al.* Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B: A review and meta-analysis. **Medicine**, v. 89, n. 4, p. 236–244, 2010.

**Tabela 7358: População, por sexo e idade.** Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/7358>>. Acesso em: 14 jan. 2022.

TIPHINE, M.; LETSCHER-BRU, V.; HERBRECHT, R. Amphotericin B and its new formulations: Pharmacologic characteristics, clinical efficacy, and tolerability. **Transplant Infectious Disease**, v. 1, n. 4, p. 273–283, 1999.

WALSH, T. J. *et al.* Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: Analysis of safety and efficacy in 556 cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 26, n. 6, p. 1383–1396, 1998.

\_\_\_\_\_. Tratamiento de la Aspergilosis: Guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América (IDSA). **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 3, p. T1–T36, fev. 2008.

WENZEL, R. *et al.* Economic evaluation of voriconazole compared with conventional amphotericin B for the primary treatment of aspergillosis in immunocompromised patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 55, n. 3, p. 352–361, 2005.

WHO. **Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2020.**

WINGARD, J. R. *et al.* Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 29, n. 6, p. 1402–1407, 1999.

\_\_\_\_. **A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia** *Clinical Infectious Diseases*, 2000.

YANG, H. *et al.* Budget impact analysis of liposomal amphotericin B and amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections in the United States. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 12, n. 1, p. 85–93, 2014.

## ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

**Voriconazol *versus* anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) para pacientes com aspergilose invasiva**

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à análise de impacto orçamentário do voriconazol para o tratamento de pacientes acometidos por aspergilose invasiva.

Demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (SVSE/MS), a presente análise tem como objetivo avaliar o impacto orçamentário, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Os estudos que compõe este relatório foram elaborados pelo NAT do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

## 7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A avaliação do impacto orçamentário (AIO) foi realizada comparando-se uso do voriconazol, ao complexo lipídico de anfotericina B (CLAB) e anfotericina B desoxicolato (ABD), em pacientes com aspergilose invasiva, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### 7.1. MÉTODO

Empregou-se o método da demanda. Na ausência de dados sobre a incidência da aspergilose invasiva (1) inferiu-se o valor de 12,3 caso por milhão de pessoas (2). Os custos, bem como as probabilidades de ocorrência de aspergilose invasiva (AI), morte e sobrevivência, assumidas nesse impacto orçamentário foram àqueles adotados na avaliação econômica.

#### 7.1.1. Perspectiva

A AIO adotou a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela Diretriz Metodológica de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (3).

#### 7.1.2. Horizonte temporal

O horizonte temporal adotado foi de 5 anos.

#### 7.1.3. Custo de tratamento

Os custos do rastreamento e dos tratamentos foram os apresentados na avaliação econômica de custo-efetividade. Os valores utilizados na avaliação do impacto orçamentário foram: custo do voriconazol – R\$ 14.768,71; custo do CLAB – R\$ 20.935,09; e custo do tratamento ABD – R\$25.549,26.

#### 7.1.4. População

A tabela a seguir apresenta a estimativa da população brasileira de acordo com o IBGE (“Tabela 7358: População, por sexo e idade”, [s.d.]) (4).

**Tabela 1.** Projeção da população brasileira 2022 - 2026

Ano	População
2022	214.828.540
2023	216.284.269
2024	217.684.462
2025	219.029.093
2026	220.316.530

Fonte: IBGE, 2022

## 7.2. RESULTADOS

Os parâmetros usados nesta análise foram os mesmos empregados na ACE. O gasto total estimado em cinco anos para o uso do voriconazol foi de aproximadamente 198 milhões de reais, para o CLAB 280 milhões de reais e para o ABD 342 milhões de reais. A economia do uso do voriconazol é em torno de 83 milhões para a substituição do CLAB e de 144 milhões para o ABD.

**Tabela 2.** Impacto orçamentário do uso do voriconazol no tratamento da aspergilose invasiva

Ano	Casos	Voriconazol (1) R\$	CLAB (2) R\$	ABD (3) R\$	(2 - 1) R\$	(3 - 1) R\$
2022	2.642	39.024.707,01	55.318.694,28	67.511.135,75	16.293.987,27	28.486.428,75
2023	2.660	39.289.147,65	55.693.546,84	67.968.607,18	16.404.399,19	28.679.459,53
2024	2.678	39.543.499,90	56.054.098,78	68.408.626,09	16.510.598,89	28.865.126,19
2025	2.694	39.787.759,02	56.400.343,43	68.831.184,31	16.612.584,41	29.043.425,29
2026	2.710	40.021.628,56	56.731.860,52	69.235.768,98	16.710.231,96	29.214.140,42
Total		197.666.742,13	280.198.543,85	341.955.322,31	82.531.801,72	144.288.580,17

## 7.3. LIMITAÇÕES DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise do impacto orçamentário foi realizada baseada no produto da avaliação econômica anterior. Conseqüentemente, todas as limitações ali listadas também se aplicam nesse estudo.

## 6. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. **Ministério da Saúde — Aspergilose**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aspergilose>>. Acesso em: 14 dez. 2021a.
2. NUCCI, M.; MARR, K. A. Emerging Fungal Diseases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 4, p. 521–526, 15 ago. 2005.
3. BRASIL. **Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica**. 2ª edição ed. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, 2014.
4. **Tabela 7358: População, por sexo e idade**. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/7358>>. Acesso em: 14 jan. 2022.

