

Relatório de **recomendação**

Nº 743

M E D I C A M E N T O

Junho / 2022

Anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

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 população¹.

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

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

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

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

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

FIGURAS

Figura 1. Árvore de decisão para o tratamento da CI definitiva em pacientes imunocomprometidos.....	30
--	----

TABELAS

Tabela 1. Descontinuação do tratamento por evento adverso e elevação de enzimas hepáticas com e sem necessidade de suspender a droga no estudo de Wang et al. (2010) ²¹	28
Tabela 2. Parâmetros do modelo da CI.	31
Tabela 3. Razão de custo incremental das estratégias do tratamento de acordo com a taxa de resposta absoluta medida pelo sucesso do tratamento.....	32
Tabela 4. Razão de custo incremental das estratégias do tratamento de acordo com a taxa de resposta absoluta medida pela sobrevivência.....	33
Tabela 5. Impacto orçamentário do uso do anidulafungina <i>versus</i> ABD.....	33
Tabela 6. Características demográficas dos participantes da consulta pública por meio do formulário de experiência ou opinião.	40

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	25
Quadro 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).	26
Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: anidulafungina comparado a anfotericina b desoxicolato para candidíase invasiva (resumo).....	29
Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: anidulafungina comparado a anfotericina b lipossomal para candidíase invasiva (resumo).....	29
Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: anidulafungina comparado a anfotericina B lipossomal / anfotericina B desoxicolato para candidíase invasiva (resumo).	29
Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento da candidíase invasiva.	36
Quadro 7. Material anexado no formulário de contribuições técnico-científico, durante consulta pública nº 30/2022...	41

2.	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	8
4.	CONTEXTO	24
4.1.	Tratamento recomendado	24
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	25
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	26
6.1.	Efeitos desejáveis da tecnologia	26
6.2.	Efeitos indesejáveis da tecnologia	27
6.3.	Qualidade geral das evidências (GRADE) e qualidade metodológica	28
7.	CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS	30
7.1.	Análise de custo-efetividade: anidulafungina para o tratamento farmacológico de candidíase invasiva e candidemia 30	
7.1.1	Resultados	32
7.2.	Análise de impacto orçamentário: anidulafungina para o tratamento farmacológico de candidíase invasiva e candidemia.....	33
8.	ACEITABILIDADE.....	34
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	34
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	35
12.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	36
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	37
14.	CONSULTA PÚBLICA.....	37
14.1.	Contribuições técnico-científicas	38
14.2.	Contribuições de experiência ou opinião	40
14.3.	Avaliação global das contribuições	41
15.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	42
16.	DECISÃO	42
17.	REFERÊNCIAS	43
	ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	45
	ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA	86
	ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	99

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise das evidências científicas da anidulafungina para tratamento de candidíase invasiva, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde. 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 pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ), 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: Anidulafungina

Indicação: Tratamento de pacientes com diagnóstico de candidíase invasiva.

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

Pergunta de pesquisa: A anidulafungina é eficaz e segura, quando comparada a anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) para o tratamento de pessoas com candidíase invasiva?

Contexto: A candidíase invasiva é uma condição grave, especialmente pelo aumento do grupo de pessoas sob condições de risco, como pessoas com imunossupressão e internação prolongada em unidade de terapia intensiva. No Brasil, a incidência estimada de candidemia é de 2,5 casos para cada 1.000 internações em hospitais terciários. Apesar dos avanços das terapias antifúngicas nas últimas décadas, a morbidade e mortalidade relacionadas à candidíase invasiva permanecem elevadas, especialmente quando o tratamento apropriado é retardado. Consensos de especialidades de sociedades científicas publicados têm sugerido o uso da anidulafungina como medicação antifúngica de primeira linha para o tratamento da candidíase invasiva, porém essa medicação está ausente da Relação Nacional de Medicamentos publicada em 2022 pelo Ministério da Saúde. Este relatório de recomendação visa auxiliar na tomada de decisão quanto à incorporação da anidulafungina para o tratamento da candidíase invasiva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

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 encontrados 918 registros e ao final do processo de seleção de estudos, foram escolhidos dois artigos científicos, sendo duas revisões sistemáticas que comparam a anidulafungina e formulações de anfotericina B a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Há evidência moderada favorável ao uso da tecnologia anidulafungina para a eficácia absoluta / chance de ser a melhor droga (anidulafungina - 77,49% / 0,345, anfotericina B lipossomal - 72,98% / 0,070 e anfotericina B desoxicolato: 65,40% / 0,000). Não houve diferença significativa em relação a mortalidade. Nos eventos adversos, houve menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga no tratamento com anidulafungina comparado aos tratamentos com formulações da anfotericina B. Não houve diferença em relação à elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga e descontinuação do tratamento por evento adverso. Ensaio clínico randomizado comparando outra droga da mesma classe com a anfotericina B mostrou que a micafungina foi tão eficaz e mais bem tolerada (menor incidência de disfunção renal e eventos adversos que levassem a descontinuação do tratamento) do que a anfotericina B lipossomal. Porém, salienta-se que não foram encontrados ensaios clínicos comparando diretamente a anidulafungina e formulações de anfotericina B em pessoas com candidíase invasiva.

Evidências econômicas: Foi conduzido modelo de decisão com horizonte temporal de duas semanas. Considerou-se dois desfechos primários de efetividade: sobrevida e taxa de resposta do tratamento. Todos os pacientes foram acompanhados até o sucesso da terapia ou morte. A análise de custo-efetividade mostrou que anidulafungina é custo-efetiva, dominando a alternativa do complexo lipídico de anfotericina B (CLAB) e apresentando uma melhor relação de custo-efetividade incremental (RCEI) quando comparada ao anfotericina B desoxicolato (ABD). Foi realizada análise de sensibilidade univariada determinística para a uma variação de 10% na taxa de resposta absoluta e na probabilidade da realização de diálise nos pacientes com nefrotoxicidade. Para este efeito adverso, também se variou taxa para 50% no uso do ABD. Nessas condições, o ABD passa a ser dominado pela anidulafungina no aumento da taxa de resposta, na diminuição do número de pacientes que necessitam diálise e no aumento da probabilidade da maior taxa de pacientes que desenvolvem nefrotoxicidade. As outras situações não mudam a melhor RCEI da anidulafungina.

Análise de Impacto Orçamentário: A análise de impacto orçamentário (AIO) foi realizada empregando-se o método da demanda aferida. Não se adotou um horizonte temporal, mas número de internações (por 1.000 internações). Em 5 anos, o custo adicional da anidulafungina em relação ao ABD seria de R\$ 19.705,109,58.

Recomendações Internacionais: Foi realizada busca por recomendações de uso do anidulafungina *via International HTA Database (INAHTA)* e em outras instituições e agências de ATS, tais como *Health Technology Assessment International (HTAi)*; *EUnetHTA*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* no Canadá, *National Institute for*

Clinical Excellence (NICE) no Reino Unido, *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) nos Estados Unidos. A recomendação identificada do *National Health System* (NHS) de Wales (Reino Unido), onde anidulafungina (Ecalta®) foi recomendada, em 2009, como uma opção para uso no NHS Wales dentro de sua indicação licenciada, para o tratamento de CI em pacientes adultos não neutropênicos (*All Wales Medicine Strategy Group*, 2022).

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram duas tecnologias para compor o esquema terapêutico da candidíase invasiva.

Considerações Finais: Há evidência moderada favorável ao uso da tecnologia anidulafungina para a eficácia absoluta / chance de ser a melhor droga. Não houve diferença significativa em relação a mortalidade. Nos eventos adversos, houve menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga no tratamento com anidulafungina comparado aos tratamentos com formulações da anfotericina B. Para a efetividade medida na taxa de resposta bem-sucedida (TRBS), o medicamento dominou as formulações CLAB e ABD. A análise de impacto orçamentário sugere uma economia de aproximadamente 148 milhões de reais em cinco anos, ao compará-la ao ABD.

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 anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase 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 redução de efeitos adversos diretamente relacionados a droga. Em uma metanálise em rede, a anidulafungina foi o antifúngico com a maior chance de ser a melhor droga no tratamento de pessoas com candidemia e outras formas de candidíase invasiva (grau de certeza da evidência baixo). A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: A Consulta Pública no 30/2022 foi realizada entre os dias 10/05/2022 a 30/05/2022. Foram recebidas 12 contribuições, sendo três pelo formulário para contribuições técnico-científicas e nove pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. As contribuições foram recebidas na consulta pública foram todas a favor da recomendação preliminar da Conitec que recomendava a incorporar a anidulafungina, exceto uma que referiu não ter opinião formada. As argumentações destacaram os benefícios clínicos que o medicamento oferece com base em evidências já apresentadas na discussão inicial do tema e reitera que o medicamento se trata de opção terapêutica de primeira linha para a candidíase invasiva com espectro de cobertura bom contra infecções por *Candida spp.* Não foram adicionadas na CP referências que alterassem a análise das evidências científicas e econômicas apresentadas no relatório preliminar de recomendação.

Recomendação final da Conitec: Os membros do plenário presentes na 109ª reunião ordinária da Conitec, no dia 09 de junho de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação, no SUS, da anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva. Não foram adicionadas na consulta pública referências que alterassem a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 740/2022.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva, conforme a Portaria nº 55, publicada no Diário Oficial da União nº 142, seção 1, página 130, em 28 de julho de 2022.

4. CONTEXTO

A candidíase 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 pessoas com imunossupressão e internação prolongada em unidade de terapia intensiva.¹⁻⁴ No Brasil, a incidência estimada de candidemia é de 2,5 casos para cada 1.000 internações em hospitais terciários.^{5,6} Apesar dos avanços das terapias antifúngicas nas últimas décadas, a morbidade e mortalidade relacionadas à candidíase invasiva permanecem elevadas, especialmente quando o tratamento apropriado é retardado.^{1,7,8} Em um estudo realizado nos Estados Unidos, a candidemia esteve associado ao aumento de 14,5% na mortalidade, de aproximadamente 10 dias no tempo de internação e 39 mil dólares nas despesas hospitalares.⁷ Nesse aspecto, consensos de especialidades de sociedades científicas publicados têm sugerido o uso da anidulafungina como medicação antifúngica de primeira linha para o tratamento da candidíase invasiva, porém essa medicação está ausente da Relação Nacional de Medicamentos publicada em 2022 pelo Ministério da Saúde.^{5,8-15} Sendo assim, esse estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis relacionadas a eficácia e a segurança do medicamento anidulafungina comparado a anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para pessoas com candidíase invasiva, visando auxiliar na tomada de decisão quanto ao tratamento da candidíase invasiva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.1. Tratamento recomendado

Anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal e formulações lipídicas de anfotericina B estão incorporadas no estoque estratégico do Ministério da Saúde conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), publicada em 2022, porém, atualmente somente o complexo lipídico de anfotericina B é distribuída no Sistema Único de Saúde para o tratamento de candidíase invasivas.¹⁵

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	anidulafungina
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável de 100 mg embalagem contendo 1 frasco-ampola.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da candidíase invasiva, incluindo candidemia, em pacientes adultos e pediátricos acima de 1 mês de idade.
Indicação proposta	Tratamento de candidíase invasiva.
Posologia e Forma de Administração	Deve ser utilizado somente por infusão intravenosa. Apenas para dose única. Para administração deve ser reconstituído em água para injetáveis, e ser subsequentemente diluído com apenas cloreto de sódio para infusão 9 mg/mL (0,9%) ou glicose para infusão 50 mg/mL (5%). A compatibilidade da anidulafungina reconstituída com substâncias intravenosas, aditivos ou medicamentos, diferentes de cloreto de sódio para infusão 9 mg/mL (0,9%) ou de glicose para infusão 50 mg/mL (5%), não foi estabelecida.
Contraindicações	Pacientes com hipersensibilidade a anidulafungina, a outros medicamentos da classe da equinocandina (por exemplo, a caspofungina) ou a qualquer outro componente da fórmula.
Eventos adversos	Os eventos adversos normalmente leves a moderadas e raramente conduziram à descontinuação. Os relacionados à infusão incluem erupção cutânea, urticária, rubor, prurido, dispneia, broncoespasmo e hipotensão.

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**).

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

População	Pessoas com diagnóstico de candidíase invasiva
Intervenção (tecnologia)	Anidulafungina
Comparador	Anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídica)
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Sucesso de tratamento, mortalidade, eventos adversos
Tipo de estudo	Revisão sistemática, ensaio clínico randomizado

Fonte: elaboração própria.

Pergunta: A anidulafungina é eficaz e segura, quando comparada a anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para o tratamento de pessoas com candidíase 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, dois estudos foram incluídos: Mills et al. (2009)²⁴ e Wang et al. (2010)²¹. O estudo de Mills et al. (2009)²⁴ é uma Revisão Sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) com o objetivo primário de avaliar a eficácia do tratamento e o estudo de Wang et al. (2010)²¹ é uma Revisão Sistemática com metanálise com a finalidade de avaliar a tolerabilidade e efetividade.

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Sucesso no tratamento:

- Anidulafungina *versus* anfotericina B desoxicolato - Sem diferença significativa; OR: 1,96 (IC95%: 0,96-3,58).²⁴
- Anidulafungina *versus* anfotericina B lipossomal - Sem diferença significativa; OR: 1,44 (IC95%: 0,42-3,66).²⁴
- Eficácia absoluta (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) – Favorável à anidulafungina;

Anidulafungina – eficácia absoluta: 77,49% (chance de ser a melhor droga: 0,345), anfotericina B lipossomal - eficácia absoluta: 72,98% (chance de ser a melhor droga: 0,070), e anfotericina B desoxicolato - eficácia absoluta: 65,40% (chance de ser a melhor droga: 0,000).²⁴

Mills et al. (2009)²⁴



Revisão sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Não foi observada diferença significativa entre as drogas em relação ao sucesso no tratamento: anidulafungina versus anfotericina B desoxicolato - OR: 1,96 (IC95%: 0,96-3,58) e anidulafungina versus anfotericina B lipossomal - OR: 1,44 (IC95%: 0,42-3,66). Porém, na metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas, a anidulafungina foi a droga com maior eficácia absoluta e chance de ser a melhor droga (77,49% e 0,345, respectivamente). A anfotericina B Lipossomal apresentou eficácia absoluta de 72,98% (chance de ser a melhor droga: 0,070), e a anfotericina B desoxicolato eficácia absoluta de 65,40% (chance de ser a melhor droga: 0,000).

Mortalidade:

- Anidulafungina *versus* anfotericina B desoxicolato - Sem diferença significativa.²⁴
- Anidulafungina *versus* anfotericina B lipossomal - Sem diferença significativa.²⁴

Mills et al. (2009)²⁴

Revisão sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Não foi observada diferença significativa ao comparar anidulafungina versus anfotericina B desoxicolato e anidulafungina versus anfotericina B lipossomal. Os valores da Razão de *Odds* e intervalo de confiança não foram informados, porém foi disponibilizada a representação gráfica, ver Anexo 1 (PTC).

6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Descontinuação do tratamento por evento adverso:

- Anidulafungina *versus* formulações de anfotericina B – Sem diferença significativa; anidulafungina (OR: 8,4; IC95%: 3,6-13,1) e formulações de anfotericina B (OR: 13,4; IC95%: 8,9-17,8).²¹

Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga:

- Anidulafungina *versus* formulações de anfotericina B – Sem diferença significativa; anidulafungina (OR: 0,8; IC95%: 0,0-2,3) e formulações de anfotericina B (OR: 0,4; IC95%: 0,1-0,8).²¹

Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga:

- Anidulafungina *versus* formulações de anfotericina B – Favorável à anidulafungina ; anidulafungina (OR: 2,0; IC95%: 0,3-3,7) e formulações de anfotericina B (OR: 14,1; IC95%: 10,3-18,0).²¹

Wang et al. (2010)²¹

Revisão sistemática com metanálise com objetivo de avaliar a tolerabilidade e hepatotoxicidade de agentes antifúngicos no tratamento de infecções fúngicas invasivas. Foram incluídos 39 ensaios clínicos randomizados com tratamento de 2.708 pacientes com candidíase invasiva e 866 pacientes com aspergilose invasiva. Foi observada menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga com a anidulafungina (OR: 2,0; IC95%: 0,3-3,7) em comparação as formulações de anfotericina B (OR: 14,1; IC95%: 10,3-18,0). Porém, não foi observada diferença entre as drogas em relação a elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga (anidulafungina – OR: 0,8; IC95%: 0,0-2,3 / formulações de anfotericina B – OR: 0,4; IC95%: 0,1-0,8), assim como na descontinuação do tratamento por eventos adversos (anidulafungina – OR: 8,4; IC95%: 3,6-13,1 / formulações de anfotericina B – OR: 13,4; IC95%: 8,9-17,8), **Tabela 1**.

Tabela 1. Descontinuação do tratamento por evento adverso e elevação de enzimas hepáticas com e sem necessidade de suspender a droga no estudo de Wang et al. (2010)²¹

Fármaco	Estudos incluídos (n)	Pacientes incluídos (n)	Porcentagem de pacientes com: (%)					
			Descontinuação de tratamento por efeito adverso		Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de interrupção do tratamento		Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de interromper o tratamento	
			Estimativa combinada	IC 95%	Estimativa combinada	IC 95%	Estimativa combina	IC 95%
Formulações da Anfotericina B^a	41	4.775	13,4	8,9-17,8	0,4	0,1-0,8	14,1	10,3-18,0
Itraconazol	3	293	18,8	13,3-23,2	1,5	0,0-4,0	17,4	3,9-31,0
Fluconazol	10	697	2,2	0,0-4,6	0,7	0,0-1,4	9,3	4,0-14,5
Voriconazol	3	881	9,5	2,3-16,8	ND ^b	ND ^b	19,7	16,8-22,6
Anidulafungina	4	251	8,4	3,6-13,1	0,8	0,0-2,3	2,0	0,3-3,7
Caspofungina	5	1.075	3,8	2,7-5,00	0,2 ^c	0,1-0,4 ^c	7,0	4,1-9,9
Micafungina	3	666	3,6	2,2-5,0	2,7	0,7-4,6	3,0	1,0-5,1

Legenda: IC 95%: Intervalo de confiança 95%

^a Formulações incluídas: anfotericina B desoxicolato, anfotericina B dispersão coloidal, complexo lipídico de anfotericina B e anfotericina B lipossomal.

^b Não disponível

^c Ajustado pelo método estatístico de Wald.

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

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).²² Para as comparações: “Efeito da Anidulafungina versus Anfotericina B desoxicolato” e “Efeito da Anidulafungina versus Anfotericina B lipossomal”, o grau de evidência foi baixo para o sucesso no tratamento, mortalidade por todas as causas, eficácia absoluta e chance de ser a melhor droga. Para a comparação: “Efeito da Anidulafungina versus Anfotericina B lipossomal e desoxicolato”, o grau de evidência foi baixo para efeito da anidulafungina e formulações de anfotericina B para os desfechos: descontinuação do tratamento por evento adverso, elevação das enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga, elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga. A avaliação da evidência está resumida nos **Quadros 3, 4 e 5**.

A qualidade metodológica das revisões foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR-2²³ e pôde ser classificada como baixa qualidade.

Os detalhes das avaliações estão descritos no **Anexo 1** deste relatório.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: anidulafungina comparado a anfotericina b desoxicolato para candidíase invasiva (resumo).

Desfecho	Grau de certeza	Importância
Sucesso no Tratamento	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
Mortalidade por todas as causas	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
Eficácia absoluta/ Chance de ser a melhor droga	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: anidulafungina comparado a anfotericina b lipossomal para candidíase invasiva (resumo).

Desfecho	Grau de certeza	Importância
Sucesso no Tratamento	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
Mortalidade por todas as causas	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
Eficácia absoluta/ Chance de ser a melhor droga	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: anidulafungina comparado a anfotericina B lipossomal / anfotericina B desoxicolato para candidíase invasiva (resumo).

Desfecho	Grau de certeza	Importância
Descontinuação do tratamento por evento adverso - Anidulafungina	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga - Anidulafungina	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga - Anidulafungina	⊕⊕○○ Baixo	IMPORTANTE
Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga - Formulações de anfotericina B	⊕⊕○○ Baixo	IMPORTANTE
Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga - Formulações de anfotericina B	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO

Desfecho	Grau de certeza	Importância
Descontinuação do tratamento por evento adverso - Formulações de anfotericina B	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO

7. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS

7.1. Análise de custo-efetividade: anidulafungina para o tratamento farmacológico de candidíase invasiva e candidemia

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

A **Figura 1** é a representação da árvore de decisão projetada para estimar os custos e as consequências da duração de um episódio de CI tratado (2 semanas).

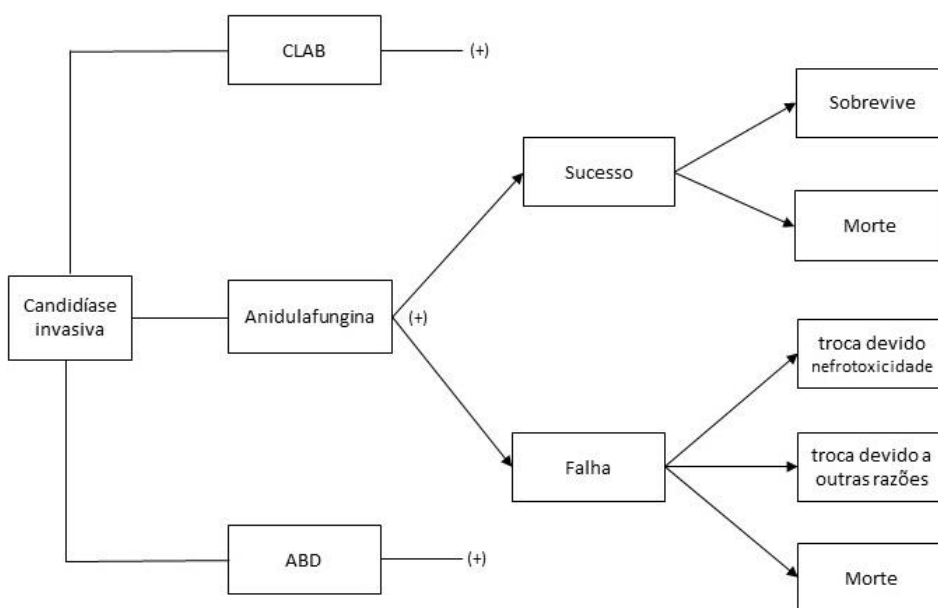


Figura 1. Árvore de decisão para o tratamento da CI definitiva em pacientes imunocomprometidos.

Fonte: Adaptado de Auzinger et al. 2015. Legenda: CLAB: Complexo Lipídico de Anfotericina B, ABD: Anfotericina B desoxicolato; (+): caminho do tratamento.

Um indivíduo cujo tratamento IV foi bem-sucedido, teve duração de 14 dias. Em caso de falha, a terapêutica é alterada de acordo com o esquema da terapia inicial. Para a anidulafungina e ABD, o CLAB é usado no resgate, enquanto

para o CLAB utilizou-se o fluconazol como resgate. Para os indivíduos que experimentaram falha clínica e foram alterados para outro tipo de tratamento, se presume que a infecção seja eliminada imediatamente, receberam mais 14 dias de tratamento de segunda linha/resgate e foram acompanhados por 6 semanas ou até a morte. As estimativas da eficácia e taxas de mudança terapêutica e outros parâmetros do modelo encontram-se relacionados na tabela a seguir.

Tabela 2. Parâmetros do modelo da CI.

Variável	Probabilidade	Fonte
Eficácia absoluta do tratamento (%)*		
Anidulafungina	77,49	(Mills <i>et al.</i> , 2009) ²⁴
Fluconazol	63	(Mills <i>et al.</i> , 2009) ²⁴
ABD	65,4	(Mills <i>et al.</i> , 2009) ²⁴
CLAB**	72,98	(Mills <i>et al.</i> , 2009) ²⁴
Eficácia absoluta do tratamento medido pela mortalidade (%)		
Anidulafungina	20,75	(Mills <i>et al.</i> , 2009) ²⁴
Fluconazol	28,44	(Mills <i>et al.</i> , 2009) ²⁴
ABD	30,93	(Mills <i>et al.</i> , 2009) ²⁴
CLAB**	39,99	(Mills <i>et al.</i> , 2009) ²⁴
Mortalidade por todas as causas (Risco Relativo)		
Fluconazol versus ABD	0,88 (IC95%: 0,74-1,05)	(Mills <i>et al.</i> , 2009) ²⁴
Anidulafungina versus ABD	1,01 (IC95% 0,84-1,20)	(Mills <i>et al.</i> , 2009) ²⁴
Anidulafungina versus CLAB	1,01 (IC95% 0,84-1,20)	(Mills <i>et al.</i> , 2009) ²⁴
Anidulafungina versus Fluconazol	0,73 (IC95% 0,48-1,10)	(Mills <i>et al.</i> , 2009) ²⁴
Duração do tratamento IV para pacientes com sucesso no tratamento e sua sobrevivência (em dias)	14	(Reboli <i>et al.</i> , 2007) ²⁵
Efeitos adversos mais importantes		
Probabilidade de nefrotoxicidade para ABD (%)	33,7	(Ou <i>et al.</i> , 2017) ²⁶
Risco Relativo de nefrotoxicidade do fluconazol comparado com a das anfotericinas	0,22 (95%IC:0,15-0,32)	(Mills <i>et al.</i> , 2009) ²⁴
Risco Relativo de nefrotoxicidade anidulafungina comparado com a das anfotericinas	0,31 (95%IC:0,17-0,57)	(Mills <i>et al.</i> , 2009) ²⁴
Tempo médio da terapia		
Duração do tempo de hospitalização adicional (dias)	7 (95%IC:5,7-8,4)	(Yang, Z. T. <i>et al.</i> , 2014) ²⁷
Tempo necessário para determinar falha clínica (dias)	5	(Ou <i>et al.</i> , 2017) ²⁶
Tempo de seguimento (em semanas)	6	(Ou <i>et al.</i> , 2017) ²⁶
Duração do tempo de hospitalização em UTI (dias)^a		
Sucesso e depois sobreviver	7	(Ou <i>et al.</i> , 2017) ²⁶
Sucesso e depois morrer	7	(Ou <i>et al.</i> , 2017) ²⁶
Fracasso e depois sobreviver	14	(Ou <i>et al.</i> , 2017) ²⁶
Fracasso e depois morrer	14	(Ou <i>et al.</i> , 2017) ²⁶
Sucesso e depois sobreviver	23	(Ou <i>et al.</i> , 2017) ²⁶
Sucesso e depois morrer	23	(Ou <i>et al.</i> , 2017) ²⁶
Fracasso e depois sobreviver	23	(Ou <i>et al.</i> , 2017) ²⁶
Fracasso e depois morrer	23	(Ou <i>et al.</i> , 2017) ²⁶

Fonte: UTI= Unidade de Terapia Intensiva; IC=intervalo de confiança. * A eficácia absoluta do tratamento e a probabilidade de cada tratamento ser o melhor na análise de comparações de tratamentos mistos usando os dados de resposta dos estudos de infecção confirmada. ** Aproximação do AB Lipossomal

Como pressupostos, o modelo incluiu probabilidades de resultados, taxas de mortalidade, percentual de pacientes que mudaram de terapia, duração da terapia alterada, as razões para a falha no tratamento e tempo médio para falha ou morte para os braços do estudo.^{24,25,28,29} As doses e posologia, a duração das terapias antifúngicas iniciais estão de acordo com o PTC e estudos internacionais.^{26,28-32} Todos os gastos considerados foram cobertos pelo SUS; os pacientes permaneceram internados ao longo de todo o período do estudo e considerou-se que a terapia antifúngica falha apenas uma única vez (se os pacientes trocaram de terapia após falha da terapia inicial, a terapia alternativa foi considerada como sucesso).²⁹ Na ausência de dados, assumiu-se que a eficácia do CLAB era semelhante à da anfotericina lipossomal.³³⁻³⁵

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.

7.1.1 Resultados

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada por meio da razão entre a diferença dos custos médicos diretos e de aquisição de medicamentos e a efetividade pela diferença da taxa de resposta absoluta medida pelo sucesso do tratamento e pela sobrevida. Para a efetividade medida na taxa de resposta bem-sucedida (TRBS), o resultado da árvore de decisão realizada para estimar a RCEI, encontra-se na Tabela abaixo. O CLAB é a opção terapêutica dominada, enquanto a anidulafungina apresenta uma melhor relação de custo efetividade (R\$832,14/TRBS).

Tabela 3. Razão de custo incremental das estratégias do tratamento de acordo com a taxa de resposta absoluta medida pelo sucesso do tratamento.

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (TRBS)	Δ Efetividade	RCEI (R\$/TRBS)
ABD	11.299,51		0,654		17.277,54
Anidulafungina	11.400,11	100,61	0,7749	0,12	832,14
CLAB	16.379,29	4.979,17	0,7298	0,05	Dominado

Fonte: elaboração própria

Para a efetividade medida em sobrevida, a estimativa da RCEI está na Tabela a seguir. O CLAB é novamente a opção terapêutica dominada, enquanto a anidulafungina apresenta uma melhor relação de custo-efetividade (R\$988,26/sobrevida) em relação ao ABD (R\$16.359,50/sobrevida).

Tabela 4. Razão de custo incremental das estratégias do tratamento de acordo com a taxa de resposta absoluta medida pela sobrevida.

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (TRBS)	Δ Efetividade	RCEI (R\$/ TRBS)
ABD	11.299,51		0,6907		16.359,50
Anidulafungina	11.400,11	100,61	0,7925	0,10	988,26
CLAB	16.379,29	4.979,17	0,6001	0,19	Dominado

Fonte: Elaboração própria

As incertezas do modelo foram analisadas através de análise de sensibilidade univariada determinística para a uma variação de 10% na TRBS e na probabilidade da realização de diálise nos pacientes com nefrotoxicidade. Para este efeito adverso, também se variou taxa para 50% no uso do ABD.³² Nessas condições, o ABD passa a ser dominado pela anidulafungina no aumento da taxa de resposta, na diminuição do número de pacientes que necessitam diálise e no aumento da probabilidade da maior taxa de pacientes que desenvolvem nefrotoxicidade. As outras situações não alteram a melhor relação da RCEI da anidulafungina.

7.2. Análise de impacto orçamentário: anidulafungina para o tratamento farmacológico de candidíase invasiva e candidemia

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário (AIO), empregando-se o método da demanda aferida, na perspectiva do SUS, com a simulação da incorporação do anidulafungina para o tratamento de pacientes com candidíase invasiva (CI) ou candidemia. A pergunta que se desejou responder foi: Qual o impacto orçamentário incremental, na perspectiva do SUS, do uso do medicamento no tratamento da candidíase invasiva?

Não se adotou um horizonte temporal, pois o cálculo está relacionado ao número de internações (por 1.000 internações). Os custos utilizados na avaliação do impacto orçamentário foram: custo do anidulafungina – R\$ 11.400,11; e custo do tratamento com ABD – R\$11.299,51. A diferença de custo do uso da anidulafungina e do ABD é de R\$ 100,61. O custo adicional para tratar toda a demanda em cinco anos com anidulafungina, medicamento com melhor relação de custo efetividade seria de R\$19.705.109,58.

Tabela 5. Impacto orçamentário do uso do anidulafungina *versus* ABD.

Ano	População Brasil	Casos CI	Custo adicional anidulafungina / ABD
2022	214.828.540	38.669	3.890.316,19
2023	216.284.269	38.931	3.916.677,90
2024	217.684.462	39.183	3.942.033,90
2025	219.029.093	39.425	3.966.383,74
2026	220.316.530	39.657	3.989.697,85
Total			19.705.109,58

Fonte: elaboração própria. Legenda: CI: candidíase invasiva



Na análise de sensibilidade, a economia de recursos a favor da anidulafungina variou de 80 milhões com aumento do uso da diálise a 150 milhões de reais para diminuição da taxa absoluta de resposta do ABD em cinco anos.

Caso a incidência fosse alterada para 135 casos por 100.000 habitantes (demanda de 135 casos), o IO do uso da anidulafungina seria de aproximadamente 148 milhões de reais em cinco anos. Por sua vez, se as mudanças de parâmetros acima ocorressem a economia poderia chegar a valores maiores que um bilhão de reais.

8. ACEITABILIDADE

A solicitação de incorporação da anidulafungina para tratamento de pacientes com CI e candidemia 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 CI, a fim de reduzir o número óbitos evitáveis;
- Desde o início dos anos 2000, as equinocandinas (caspofungina, anidulagungina, micafungina) e fluconazol são recomendados para o tratamento da CI e candidemia, como para outras micoses invasivas, assim define o Guia Prático para diagnóstico e manejo da aspergilose: 2016 atualizado pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas;³²
- 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 das equinocandinas na candidemia;
- A anidulafungina 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 segura e eficaz, com menor possibilidade de eventos adversos severos).

Supõe-se que haverá ampla aceitabilidade em relação à utilização da anidulafungina, pelas partes interessadas, tendo em vista que o tratamento adequado da CI/candidemia leva ao possível controle da doença.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A anidulafungina é um medicamento conhecido, cuja via de administração é endovenosa. 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 sua implementação no âmbito de rotina de serviços de saúde.

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 anidulafungina em comparação a anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para o tratamento da candidíase invasiva. Há evidência moderada favorável ao uso da tecnologia anidulafungina para a eficácia absoluta / chance de ser a melhor droga. Não houve diferença significativa em relação a mortalidade. Nos eventos adversos, houve menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga no tratamento com anidulafungina comparado aos tratamentos com formulações da anfotericina B. Não houve diferença em relação à elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga e descontinuação do tratamento por evento adverso. Ensaio clínico randomizado comparando outra droga da mesma classe com a anfotericina B mostrou que a micafungina foi tão eficaz e mais bem tolerada (menor incidência de disfunção renal e eventos adversos que levassem a descontinuação do tratamento) do que a anfotericina B lipossomal. Porém, salienta-se que não foram encontrados ensaios clínicos comparando diretamente a anidulafungina e formulações de anfotericina B em pessoas com candidíase invasiva.

A avaliação econômica da anidulafungina e seus comparadores identificou que ela é custo-efetiva. Para a efetividade medida na taxa de resposta bem-sucedida (TRBS), o medicamento dominou as formulações CLAB e ABD. Nos resultados da análise com a efetividade medida de acordo com a sobrevida, o CLAB é novamente a opção terapêutica dominada, enquanto a anidulafungina apresenta uma melhor relação de custo-efetividade (R\$988,26/sobrevida) em relação ao ABD (R\$16.359,50/sobrevida).

A estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação da anidulafungina para o tratamento da CI e candidemia em pacientes sintomáticos para infecção por *Candida spp.* invasiva, sugere uma economia de aproximadamente 148 milhões de reais em cinco anos, ao compará-la ao ABD.

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)*², *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*³, *Therapeutic Goods Administration (TGA)*⁴ e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*⁵. Foram encontradas as seguintes análises:

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

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

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

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



- NICE: Não foi identificada recomendação para anidulafungina.
- CADTH: Não foi identificada recomendação para anidulafungina.
- TGA: Não foi identificada recomendação para anidulafungina.
- SMC: A agência recomenda ao sistema de saúde escocês o uso de anidulafungina para o tratamento de candidíase invasiva em pacientes adultos não neutropênicos. O uso é restrito a pacientes que não toleram o fluconazol ou têm candidíase invasiva resistente ao fluconazol.

12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de candidemia ou candidíase invasiva.

A busca foi realizada no dia 28 de março de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca: (i) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | **Candidiasis, Invasive** | Phase 3, 4; e (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (**Candida 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, detectaram-se duas tecnologias para compor o esquema terapêutico da candidíase invasiva (**Quadro 6**).

Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento da candidíase invasiva.

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

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e 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.

^a Recrutando;

^b Concluído.

O ibrexafungerp já está registrado no FDA, em formulação oral, para o tratamento da candidíase vulvovaginal.³⁶ A formulação intravenosa desse mesmo fármaco está em fase 3 de pesquisa clínica para o potencial tratamento de infecções fúngicas invasivas, incluindo candidemia e candidíase invasiva, e para a prevenção potencial de outras infecções fúngicas invasivas.^{37,38} Até a última atualização desta seção, os estudos estavam em fase de recrutamento de pacientes, com previsão de conclusão a partir de dezembro de 2022³⁷.

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.³⁷⁻³⁹

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 anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase 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 redução de efeitos adversos diretamente relacionados a droga. Em uma metanálise em rede, a anidulafungina foi o antifúngico com a maior chance de ser a melhor droga no tratamento de pessoas com candidemia e outras formas de candidíase invasiva (grau de certeza da evidência baixo).

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

14. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 30/2022 foi realizada entre os dias 10/05/2022 e 30/05/2022. Foram recebidas 12 contribuições, sendo três pelo formulário para contribuições técnico-científicas e nove pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

14.1. Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas três contribuições no formulário técnico-científico. No entanto, apenas duas foram discutidas a seguir, uma vez que uma foi relacionada a tecnologia diferente da submetida a consulta pública (n = 1). As duas contribuições analisadas concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, favorável à incorporação da tecnologia.

Perfil dos participantes

Em relação ao perfil dos participantes, uma das contribuições analisadas provém de pessoa física e outra de pessoa jurídica, especificamente a Sociedade Brasileira de Infectologia.

Opinião quanto a recomendação preliminar

As duas contribuições analisadas concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, favorável à incorporação da tecnologia. Dentre as principais argumentações para a concordância estão: melhor eficácia, menor incidência de efeitos colaterais e melhor qualidade de vida da tecnologia avaliada, como a citado a seguir:

“As equinocandinas são drogas de primeira linha para tratamento de formas invasivas de candidíase, incluindo a candidemia.” – Sociedade Brasileira de Infectologia” – Sociedade Brasileira de Infectologia

Evidências clínicas

As contribuições que argumentaram acerca da evidência clínica da tecnologia avaliada se referiram as equinocandinas serem as drogas de primeira linha para o tratamento de candidíase invasiva, como a citado a seguir:

“Os consensos mais recentes em candidiases apontam as equinocandinas como tratamento de escolha, por sua ação rápida e fungicida, boa segurança e tolerabilidade. Ela possui menos interações medicamentosas que as demais equinocandinas disponíveis no mercado e tem apresentação genérica.” – Sociedade Brasileira de Infectologia” – Brasileira

Impacto orçamentário

Entre as contribuições que argumentaram acerca do impacto orçamentário, foi sugerida a aquisição da anidulafungina genérica pelo possível menor custo que a preparação de referência, como citado a seguir:

“Sugiro a aquisição da anidulafungina genérica por ser aparentemente de menor custo que a preparação de referência” – Sociedade Brasileira de Infectologia

Contribuições além dos aspectos citados acima

Em relação as contribuições além dos aspectos citados acima, foi salientado que a anidulafungina não é a melhor opção para algumas formas de candidíase invasiva, como as meningocéfálicas, intraoculares, osteoarticulares e renais, como a citado a seguir:

“As equinocandinas não são a melhor opção para algumas formas de candidíase invasiva, como as formas meningocéfálicas, intraoculares, osteoarticulares e renais.” – Sociedade Brasileira de Infectologia

14.2. Contribuições de experiência ou opinião

Foram recebidas um total de nove contribuições no formulário de experiência e opinião, sendo todas de pessoas físicas (quatro de pessoas interessadas no tema, duas de pacientes, uma de profissional de saúde, e uma de familiar, amigo ou cuidador do paciente). Entre as contribuições, oito concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, favorável à incorporação da tecnologia, e uma relatou não ter opinião formada quanto ao tema.

Perfil dos participantes

Em relação ao perfil dos participantes, todas as contribuições foram de pessoas físicas. As características demográficas (n = 9) estão descritas na **Tabela 6**.

Tabela 6. Características demográficas dos participantes da consulta pública por meio do formulário de experiência ou opinião.

Características	Número absoluto	%
Sexo		
Feminino	5	55,6
Masculino	4	44,4
Cor ou etnia		
Amarelo	0	0
Branco	6	66,7
Indígena	0	0
Pardo	3	33,3
Preto	0	0
Faixa etária		
Menor de 18 anos	0	0
18 a 24 anos	1	11,1
25 a 39 anos	4	44,4
40 a 59 anos	1	11,1
60 anos ou mais	0	0
Não respondeu	2	22,2
Regiões brasileiras		
Norte	1	11,1
Nordeste	1	11,1
Sul	1	11,1
Sudeste	1	11,1
Centro-Oeste	2	22,2
País estrangeiro	0	0
Não respondeu	2	22,2

Opinião quanto a recomendação preliminar

Oito contribuições concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, favorável à incorporação da tecnologia, e uma relatou não ter opinião formada quanto ao tema. Entre as contribuições que concordaram, as principais argumentações para a concordância foram o espectro de cobertura ampliado contra as espécies de *Candida* spp e melhor da sobrevida com o uso da anidulafungina.

Experiência com a tecnologia

Um profissional de saúde, um cuidador ou responsável e um paciente relataram experiência com a anidulafungina.

Os aspectos positivos citados foram:

“Facilidade posológica (1x/dia), pouco efeito colateral e boa cobertura.” – Profissional de saúde

Os aspectos negativos citados foram:

“Falta de acesso no sus. Somente formulação endovenosa.” – Profissional de saúde

Estudos anexados aos formulários

O estudo anexado nas contribuições do formulário técnico científico está disposto no **Quadro 7**, com o motivo de exclusão para análise.

Quadro 7. Material anexado no formulário de contribuições técnico-científico, durante consulta pública nº 30/2022.

Autor	Título	Situação
Tissot et al., 2017	ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients	Não incluído – tipo de estudo não contempla pergunta PICO – <i>guideline</i>

14.3. Avaliação global das contribuições

As contribuições recebidas na consulta pública, nos formulários técnico-científico e de experiência e opinião, foram todas a favor da recomendação preliminar da Conitec, exceto uma que referiu não ter opinião formada. As argumentações destacaram os benefícios clínicos que o medicamento oferece com base em evidências já apresentadas

na discussão inicial do tema e reitera que o medicamento se trata de opção terapêutica de primeira linha para a candidíase invasiva com espectro de cobertura bom contra infecções por *Candida spp.*

Não foram adicionadas referências que alterassem a análise da evidência apresentada no relatório.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do plenário presentes na 109ª reunião ordinária da Conitec, no dia 09 de junho de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação, no SUS, da anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva. Não foram adicionadas na consulta pública referências que alterassem a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 740/2022.

16. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 55, DE 26 DE JULHO DE 20222

Decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

Ref.: 25000.041338/2022-66, 0027870235.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação. SANDRA DE CASTRO BARROS

SANDRA DE CASTRO BARROS

REFERÊNCIAS

1. León C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(3):233-42.
2. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(5):445-52.
3. Guinea J, Zaragoza Ó, Escribano P et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1529-37.
4. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med.* 2015;373(15):1445-56.
5. Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(3):283-312.
6. Colombo AL, Nucci M, Park BJ et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol.* 2006;44(8):2816-23.
7. Zaoutis TE, Argon J, Chu J et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1232-9.
8. Wille MP, Guimarães T, Furtado GH et al. Historical trends in the epidemiology of candidaemia: analysis of an 11-year period in a tertiary care hospital in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;108(3):288-92.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50.
10. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2019;45(6):789-805.
11. Chen SC, Sorrell TC, Chang CC et al. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. *Intern Med J.* 2014;44(12b):1315-32.
12. Morrissey CO, Gilroy NM, Macesic N et al. Consensus guidelines for the use of empiric and diagnostic-driven antifungal treatment strategies in haematological malignancy, 2014. *Intern Med J.* 2014;44(12b):1298-314.
13. 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.
14. Miyazaki T, Kohno S. Current recommendations and importance of antifungal stewardship for the management of invasive candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(9):1171-83.
15. Brasil. Ministério da Saúde. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020.* Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
16. Kaufmann C. Management of candidemia and invasive candidiasis in adults. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/management-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults?search=amphotericin%20b&topicRef=476&source=see_link
17. 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.
18. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis.* 1998;27(3):603-18.
19. Slain D. Lipid-based amphotericin B for the treatment of fungal infections. *Pharmacotherapy.* 1999;19(3):306-23.
20. 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.

21. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y et al. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2409-19.
22. 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. In: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 72.
23. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
24. MILLS, E. J. *et al*. Antifungal treatment for invasive Candida infections: A mixed treatment comparison meta-analysis. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 8, p. 1–11, 2009.
25. REBOLI, A. C. *et al*. Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 24, p. 2472–2482, 2007.
26. OU, H. T. *et al*. Pharmacoeconomic analysis of antifungal therapy for primary treatment of invasive candidiasis caused by Candida albicans and non-albicans Candida species. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 1–9, 2017.
27. YANG, Z. T. *et al*. Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial Candida spp. bloodstream infection in Shanghai. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 1–10, 2014.
28. ANDES, D. R. *et al*. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: A patient-level quantitative review of randomized trials. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 8, p. 1110–1122, 2012.
29. NEOH, C. F. *et al*. Cost-effectiveness analysis of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of invasive candidiasis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 8, p. 1906–1915, 2011.
30. AMORIM, F. F. *et al*. **Parecer Técnico Científico. Anidulafungina versus anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para pessoas com candidíase invasiva**. Brasília – DF: [s.n.].
31. AUZINGER, G. *et al*. Cost-effectiveness analysis of anidulafungin for the treatment of candidaemia and other forms of invasive candidiasis. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 1–8, 2015.
32. 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, 1 maio 2005.
33. ITO, J. I.; HOOSHMAND-RAD, R. Treatment of Candida Infections with Amphotericin B Lipid Complex. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, n. Supplement_6, p. S384–S391, 1 maio 2005.
34. 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.
35. WADE, R. L. *et al*. Nephrotoxicity and other adverse events among inpatients receiving liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 76, n. 3, p. 361–367, 2013.
36. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em março de 2022. Disponível em: www.fda.gov.
37. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em março de 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
38. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em março de 2022. Disponível em: www.cortellis.com.
39. 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

Anidulafungina *versus* anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para pessoas com candidíase invasiva

1. APRESENTAÇÃO

Esse documento se refere à avaliação da droga anidulafungina comparada a anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para pessoas com candidíase invasiva, demandada pela Secretaria de Vigilância em 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). O objetivo foi avaliar a eficácia e segurança da anidulafungina *versus* anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para pessoas com candidíase 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 candidíase 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 pessoas com imunossupressão e internação prolongada em unidade de terapia intensiva.¹⁻⁴ No Brasil, a incidência estimada de candidemia é de 2,5 casos para cada 1.000 internações em hospitais terciários.^{5,6} Apesar dos avanços das terapias antifúngicas nas últimas décadas, a morbidade e mortalidade relacionadas à candidíase invasiva permanecem elevadas, especialmente quando o tratamento apropriado é retardado.^{1,7,8} Em um estudo realizado nos Estados Unidos, a candidemia esteve associado ao aumento de 14,5% na mortalidade, de aproximadamente 10 dias no tempo de internação e 39 mil dólares nas despesas hospitalares.⁷ Nesse aspecto, consensos de especialidades de sociedades científicas publicados têm sugerido o uso da anidulafungina como medicação antifúngica de primeira linha para o tratamento da candidíase invasiva, porém essa medicação está ausente da Relação Nacional de Medicamentos publicada em 2022 pelo Ministério da Saúde.^{5,8-15} Sendo assim, esse estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis relacionadas a eficácia e a segurança do medicamento anidulafungina comparado a anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para pessoas com candidíase invasiva, visando auxiliar na tomada de decisão quanto ao tratamento da candidíase invasiva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Candidíase se refere a infecções por espécies de fungos *Candida spp*, que podem variar desde infecções localizadas, como a candidíase orofaríngea, até formas disseminadas, que inclui infecções de corrente sanguínea e de outros tecidos, como o sistema nervoso central, o coração, os olhos e o fígado, entre outros.^{4,5,16} Atualmente, o gênero *Candida* engloba aproximadamente 200 espécies, sendo que ao menos trinta causam infecções em seres humanos.^{17,18}

A candidíase invasiva é definida como uma infecção sistêmica pela *Candida spp*, podendo estar associada ou não a sua detecção em hemocultura (candidemia).^{4,9,19,20} Dessa forma, inclui tanto a candidemia quanto infecções profundas, como abscesso intra-abdominais, peritonite e osteomielite, que podem ocorrer tanto por via hematogênica como por inoculação direta do agente infeccioso.⁴ Estima-se que a candidíase invasiva afete mais de 250.000 pessoas em todo o mundo anualmente, causando mais de 50.000 mortes anuais.^{2,4,21} Entre as apresentações da candidíase invasiva, a candidemia é a manifestação mais frequente, sendo frequentemente citada como a quarta infecção da corrente sanguínea mais comum em unidades de terapia intensiva.^{4,19,20} No Brasil, a incidência estimada de candidemia é de 2,5 casos para cada 1.000 internações em hospitais terciários.^{5,6} Em um estudo recente realizado no Paraná, publicado em 2021, a incidência de candidemia foi de 2,7 episódios para cada 1.000 pacientes/dia e 1,2 episódios para cada 1000 internações.²²



Aproximadamente 95% dos casos de candidíase invasiva são causados por cinco espécies: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, complexo *Candida parapsilosis* e *Candida krusei*.^{18,23-25} Dentre esses, a *Candida albicans* é mais comum. Entretanto, nas últimas décadas, têm-se observado um aumento das infecções por *Candida* não *albicans*, sendo essas responsáveis por aproximadamente metade dos casos de candidemia.^{1-4,22} Outras espécies com importância clínica são *Candida dubliniensis*, *Candida lusitanae*, *Candida kefyr*, *Candida guilliermondii*, *Candida rugosa* e a *Candida auris*. Essa última foi descrita em 2009, sendo associada a surtos em serviços de saúde e infecções graves com multirresistência aos antifúngicos.^{1-4,6,18,22}

A *Candida albicans* é componente da flora microbiota normal de aproximadamente 50% das pessoas como microrganismo comensal da cavidade orofaríngea, trato gastrointestinal e vulvovaginal, porém é capaz de causar infecção oportunista em pessoas com imunodeficiência e/ou quando há alteração da flora microbiana ou quebra da barreira das mucosas ou pele, como em procedimentos invasivos e queimaduras.^{6,18} No Brasil, o complexo *Candida parapsilosis* tem sido reportado como responsável por 15 a 51% das candidemias.^{5,6,22,26} Nos países do hemisfério norte, ocorre principalmente em recém-nascidos e crianças.²⁷ Porém, no Brasil, infecções por *Candida parapsilosis* têm sido descritas em todas as faixas etárias.^{5,6,26} *Candida tropicalis* tem sido descrita como causa de infecção oportunista em pessoas com neutropenia e uso de antibióticos de amplo espectro com alteração da flora intestinal, segundo ou terceiro agente etiológico de candidemias em pessoas com leucemia.²⁸ Ao contrário do observado na Europa e Estados Unidos, é responsável por um número substancial de casos de candidemia em pessoas não neutropênicas no Brasil.^{5,6,26,29-32}

A identificação da espécie causadora da infecção é importante devido aos diferentes perfis de resistência aos agentes antifúngicos entre as espécies, assim como o conhecimento das espécies mais prevalentes em cada região e seus perfis de resistência para guiar com segurança a terapia antifúngica empírica.^{5,16,19} Ademais, cepas formadoras de biofilmes têm demonstrado pior prognóstico, sendo associadas a uma mortalidade maior.³³ Nesse aspecto, um estudo realizado no Rio Grande do Sul, em 2013, que avaliou a suscetibilidade da *Candida albicans* a três antifúngicos, observou que, da amostra de 153 isolados, todos eram sensíveis à anidulafungina com concentrações inibitórias e fungicidas mínimas abaixo de 1 µg /mL. Ademais, um isolado era resistente à anfotericina B e 1,5% dos isolados exibiram valores elevados de concentração fungicida mínima.³⁴ No estudo recente realizado no Paraná, publicado em 2021, *Candida albicans* foi responsável por 49% de todos os episódios de candidemia, sendo que todos os isolados de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* foram classificados como suscetíveis a todos os antifúngicos testados. Os isolados de *Candida krusei*, intrinsecamente resistentes ao fluconazol, foram suscetíveis aos demais antifúngicos testados. Isolados de *Candida glabrata* foram sensíveis à anidulafungina e anfotericina B, mas apresentavam sensibilidade dose dependente ao fluconazol.²²

Existem três vias principais pelas quais a *Candida spp* pode atingir a corrente sanguínea: passando a barreira mucosa do trato gastrointestinal, através de um cateter intravascular e a partir de um foco localizado de infecção, como uma pielonefrite.³⁵ De qualquer forma, essa infecção, ocorre primariamente em pessoas com imunodeficiência, como portadores de neoplasias hematológicas, receptores de transplante (órgão sólidos e células hematopoiéticas) e em

quimioterapia, ou que requerem cuidados prolongados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Pacientes críticos com internação em UTI frequentemente possuem diversos fatores de risco para candidíase invasiva, como uso de corticosteroides, de antibióticos de amplo espectro, de nutrição parenteral e de acessos venosos centrais.^{1,16,36,37} Procedimento cirúrgico recente, especialmente de cirurgias abdominais com deiscência de anastomose, é outro fator de risco importante.^{4,35,38}

A candidíase invasiva pode se manifestar por febre isolada até choque séptico. Achados clínicos que podem sugerir disseminação hematogênica incluem lesões oculares (lesão branca pouco delimitada e localizada no polo posterior, envolvendo a coróide e a retina), cutâneas (pústulas indolores em uma base eritematosa, nódulos que podem apresentar necrose central e máculas) e, com menor frequência, abscessos musculares.^{16,38,39} O diagnóstico inclui a detecção direta em hemocultura e/ou de tecido normalmente estéril. Porém, as hemoculturas podem ser negativas em pacientes com candidíase invasiva e o diagnóstico muitas vezes é baseado na suspeita clínica. Métodos não baseados em cultura, como a reação de polimerase em cadeia, têm sido usados para auxiliar no diagnóstico desses casos.^{4,39} As hemoculturas devem ser colhidas em todos os pacientes com suspeita de candidemia, não raramente há crescimento de *Candida spp* em culturas de pacientes nos quais se suspeitava inicialmente de infecção bacteriana. Na presença de lesões focais, como lesões cutâneas, biópsia deve ser realizada para coloração, cultura e avaliação histopatológica.³⁹

A incidência de candidíase invasiva tem aumentado, especialmente em pacientes hospitalizados, pelo incremento das pessoas em risco e de pacientes com permanência prolongada em unidades de terapia intensiva.^{1,16,21,24,25,35-37} Em países desenvolvidos, essa tem sido a principal infecção fúngica entre pacientes hospitalizados.⁴ Ademais, a mortalidade e a morbidade relacionadas à candidíase invasiva permanecem elevadas apesar dos avanços ocorridos nas últimas décadas.^{1,7} Em um estudo realizado nos Estados Unidos, a candidemia esteve associado ao aumento de 14,5% na mortalidade, de aproximadamente 10 dias no tempo de internação e 39 mil dólares nas despesas hospitalares.⁷ Ademais, candidemia nunca deve ser interpretada como contaminação, sendo que focos metastáticos da infecção devem ser prontamente investigados, como endoftalmite, endocardite e envolvimento osteoarticular.^{9,19}

Na detecção de candidemia, obrigatoriamente o tratamento com um agente antifúngico deve ser iniciado, pois esses desfechos são ainda piores quando ocorre atraso no diagnóstico e no início da terapia antifúngica apropriada.⁴⁰ Nesse aspecto, a otimização terapêutica inclui o diagnóstico precoce, instituição rápida da terapia antifúngica, decisão individualizada quanto a retirada do cateter venoso central (se presente) e manejo do sítio da infecção quando apropriado. Ademais, nunca se deve presumir que a remoção de um cateter isoladamente seja por si só uma terapia adequada para candidemia.³⁹ As hemoculturas devem ser coletadas diariamente ou em dias alternados após o início da terapia antifúngica e a remoção do cateter para estabelecer a depuração da candidemia. Se as hemoculturas permanecerem positivas por vários dias, deve-se procurar obrigatoriamente um foco metastático, como endocardite ou abscesso.¹⁹

Entre os agentes antifúngicos, três classes estão disponíveis para o tratamento de candidemias: polienos, triazóis e equinocandinas.^{4,5,20} 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 candidíase invasiva.^{5,8-14}

3.2. Tratamento recomendado

Anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal e formulações lipídicas de anfotericina B 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 disponível no Sistema Único de Saúde para o tratamento de candidíase invasivas no.¹⁵

A anfotericina B é antifúngico da classe dos polienos de amplo espectro, incluindo a maioria das espécies da *Candida spp* e do *Aspergillus spp*, e fungos da ordem Mucorales.^{41,42} Possui atividade fungicida 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.^{5,41} O desenvolvimento de resistência secundária a anfotericina B é rara. Porém, estudos sugerem concentrações inibitórias mínimas necessárias para o tratamento de infecções por *Candida glabrata* e *Candida krusei* sejam mais elevadas, requerendo o uso de doses maiores.^{5,9} Ademais, *Candida lusitanae*, *Aspergillus terreus*, *Scedosporium spp*, alguns *Fusarium spp* e os fungos dermatófitos que causam a cromoblastomicose geralmente são resistentes a esse agente antifúngico.^{5,41-44}

Apesar da introdução de novos agentes antifúngicos, a anfotericina B continua sendo utilizada para o tratamento de muitas infecções fúngicas invasivas,⁴¹ 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.⁴⁵

No tratamento da candidíase 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.^{5,9,19,41} 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. Ademais, doses acima de 1,0 mg/kg têm sido reservadas para o tratamento da mucormicose e de coccidioidomicoses resistentes aos azólicos.⁴¹ 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 por 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.⁴¹



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,^{41,46,47} porém apresentam um custo maior.⁴¹ Com exceção da candidíase neonatal e do tratamento de infecções do trato urinário por *Candida spp*, as formulações lipídicas da anfotericina B (principalmente a anfotericina B lipossomal) substituíram amplamente o desoxicolato de anfotericina B pela melhor tolerabilidade.⁴¹ Em uma revisão sistemática com metanálise, a eficácia do desoxicolato de anfotericina B e das formulações à base de lipídios foi semelhante.⁴⁸ As doses recomendadas das formulações lipídicas para candidíase 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.⁵ Doses superiores podem ser necessárias para isolados menos suscetíveis ou infecção do sistema nervoso central.^{5,41} Assim como para o desoxicolato de anfotericina B, não é necessário o ajuste da dosagem em pacientes com disfunção renal ou insuficiência hepática.⁴¹ Assim como recomendado para a anidulafungina, de um modo geral, a duração mínima do tratamento da candidíase invasiva com anfotericina B é de 2 semanas após a cultura de sangue se tornar negativa, devendo ser continuada até que todos os sinais e sintomas atribuídos à infecção fúngica tenham desaparecido e a neutropenia revertida acima de 500 células/ μ L e com tendência consistente de elevação).^{9,19}

Atualmente, devido ao seu perfil de segurança e a disponibilidade de agentes antifúngicos com menor toxicidade, o uso da anfotericina B no tratamento da candidíase invasiva tem sido reservado para situações específicas.^{5,8-14,19} Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia e Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, publicada em 2013, a anfotericina B lipossomal é classificada como droga de primeira escolha no tratamento da endocardite por *Candida spp* (grau BII), sendo as equinocandinas drogas de segunda linha (grau BII).⁵ Na mesma diretriz, anfotericina B desoxicolato ou anfotericina B lipossomal são as drogas de escolha para o tratamento da candidíase crônica disseminada (grau BII).⁵ Na Europa, o painel da força tarefa de especialistas para o tratamento da candidemia invasiva em pacientes críticos da ESICM/ESCMID, publicado em 2019, recomenda que a anfotericina B desoxicolato não deve ser usado no tratamento de primeira linha em pacientes criticamente enfermos com candidíase invasiva devido à nefrotoxicidade significativa, sendo essa uma situação classificada como uma recomendação forte com qualidade de evidência moderada por esse painel, e a anfotericina B lipossomal deve ser preferida a outras formulações lipídicas quando os tratamentos anteriores com equinocandinas e azólicos falharam.¹⁰

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.⁴⁹ 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.^{50,51} Podem ainda ser observadas hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperclorêmia, e anemia normocítica e normocrômica.⁴¹

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.⁴¹ A incidência desses efeitos colaterais é reduzida com o uso das formulações lipídicas.^{41,51} Em um ensaio clínico que comparou anfotericina B



lipossomal com o desoxicolato de anfotericina B como terapêutica antifúngica empírica em pacientes neutropênicos febris, não foi observada diferença no sucesso do tratamento. Porém, foram observadas mais infecções fúngicas de escape ("*breakthrough*"), episódios de febre relacionada à infusão e nefrotoxicidade com o uso da anfotericina B desoxicolato.⁵¹ Em uma revisão sistemática com metanálise, a incidência de nefropatia foi menor com o uso da anfotericina lipossomal quando comparada a anfotericina B desoxicolato.⁴⁸ Porém, é importante destacar que a anfotericina B lipossomal pode desencadear a 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 à interrupção da infusão e com a administração de difenidramina.^{41,52}



4. TECNOLOGIA AVALIADA

4.1. Descrição

A anidulafungina é um agente antifúngico da classe das equinocandinas que possui ação fungicida contra um amplo espectro de espécies da *Candida spp.*^{5,19} Está disponível na apresentação como pó liofilizado de 100 mg para administração por via endovenosa.⁵³ A dose recomendada é 200 mg por via endovenosa uma vez no primeiro dia, seguido de 100 mg por via endovenosa uma vez ao dia, nos dias subsequentes.^{5,9,19} De um modo geral, a duração mínima do tratamento é de 2 semanas após a cultura de sangue se tornar negativa, devendo ser continuada até que todos os sinais e sintomas atribuídos à candidíase invasiva tenham desaparecido e a neutropenia revertida (acima de 500 células/ μ L e com tendência consistente de elevação). Em pacientes com foco metastático, como endoftalmite e endocardite, a terapia deve ser continuada por tempo prolongado.^{9,19}

As equinocandinas têm sido amplamente utilizadas para tratamento da candidíase invasiva, atuando por inibição não competitiva da síntese da 1,3-beta-d-glucana, componente polissacarídeo essencial da parede celular do fungo. Por agir somente em um componente exclusivo da parede celular dos fungos, elas estão entre as drogas antifúngicas mais seguras e melhor toleradas.^{5,54} A maior vantagem das equinocandinas em relação aos outros agentes antifúngicos é a atividade fungicida contra um amplo espectro de espécies de *Candida spp.*, incluindo *Candida glabrata* e *Candida krusei* resistentes ao fluconazol, associada seu potencial baixo de toxicidade renal e hepática e interações medicamentosas quando comparadas aos outros antifúngicos.⁵⁴ Resistência à equinocandinas foi observada em apenas alguns casos isolados. No entanto, a resistência adquirida tem sido relatada, especialmente em cepas de *Candida glabrata*. *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii* que apresentam perfis com maiores concentrações inibitórias mínimas para as equinocandina.^{17,55,56}

Atualmente, há três equinocandinas disponíveis comercialmente: a anidulafungina, a micafungina e a caspofungina.^{4,5,20,54} Entre elas, a anidulafungina é a que possui menor chance de apresentar interação com outras drogas.⁵⁴ Apresenta farmacocinética com eliminação linear previsível e relativamente estável em uma ampla faixa de idade, peso, sexo e condições clínica, não sendo metabolizada, mas sim eliminada por degradação espontânea lenta, resultando em meia-vida terminal de 40 a 50 horas.⁵⁷ Pode ser utilizada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, sem necessidade de ajuste de dose.^{5,54} Menos de um por cento do fármaco inalterado é excretado na urina. Da mesma forma, apresenta disponibilidade baixa no sistema nervoso central. Dessa forma, não atinge níveis terapêuticos adequados no sistema nervoso central e urinário. Como também não é dialisável, não é necessário ajuste da dose em pacientes com lesão renal. Porém, não é recomendada para o tratamento de infecções do trato urinário e do sistema nervoso central por não atingir níveis terapêuticos adequados^{5,54}

Os consensos de sociedades científicas têm recomendado a anidulafungina como droga de primeira linha para tratamento da candidíase invasiva, sendo opção terapêutica inicial em várias condições.^{5,8-14} Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia e Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,

publicada em 2013, a anidulafungina é classificada como droga de primeira linha com maior grau de evidência no tratamento de candidemia em pacientes sem neutropenia e com neutropenia, assim como a micafungina e caspofungina (grau IA), seguidas da anfotericina B lipossomal (grau IB) e complexo lipídico de anfotericina B (grau IIB).⁵ Nas diretrizes da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) de 2016 para o manejo da candidíase, as equinocandinas também são os agentes antifúngicos preferidos para terapia inicial de candidemia e candidíase invasiva em pacientes sem neutropenia, sendo essa uma situação classificada como uma recomendação forte com alto grau de evidência por essa diretriz, e com neutropenia, classificada como uma recomendação forte com alto grau de evidência por essa diretriz.⁹ O painel da força tarefa de especialistas para o tratamento da candidemia invasiva em pacientes críticos da *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) / *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), publicado em 2019, recomenda que as equinocandinas são a primeira opção de tratamento em pacientes críticos agudos com candidíase invasiva e choque séptico/insuficiência de múltiplos órgãos (recomendação fraca com qualidade de evidência baixa), sendo que o fluconazol deve ser considerado como primeira opção para pacientes com menor gravidade da doença em locais com perfis de resistência baixa ao fluconazol (recomendação forte com qualidade de evidência baixa).¹⁰

As indicações para o uso das equinocandinas para o tratamento de candidíases invasivas nesses consensos se baseiam em ensaios clínicos randomizados que mostraram que as equinocandinas são tão eficazes e melhor toleradas do que a anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) ou fluconazol.⁵⁸⁻⁶¹ Como exemplo, um ensaio clínico randomizado duplo-cego em pacientes que incluiu 531 pacientes com candidíase invasiva observou que a micafungina foi tão eficaz e melhor tolerada (menor incidência de disfunção renal e eventos adversos que levassem a descontinuação do tratamento) do que a anfotericina B lipossomal.⁵⁹ Ademais, fluconazol e outros triazólicos não devem ser usados como terapia inicial em pacientes com neutropenia, devido ao uso em larga escala dessas drogas na profilaxia de infecções fúngicas nesses pacientes.¹⁹

Os efeitos adversos das equinocandinas são geralmente leves e incluem febre, tromboflebite, cefaleia e elevações leves das aminotransferases (7 a 14%) e da fosfatase alcalina (4 a 12%), porém essas alterações são menos comuns quando comparadas as formulações da anfotericina B, sendo alterações significativas das enzimas hepáticas raras.^{19,54,62} Raramente pode ocorrer sintomas relacionados a liberação de histamina relacionados a infusão, incluindo *rash* cutâneo, prurido, hipotensão arterial sistêmica, broncoespasmo e angioedema, especialmente em infusões superiores a 1,1 mg/minuto de anidulofungina.^{54,63} Febre ou dor no local de infusão ocorrem em menos de 1% dos pacientes em uso de anidulafungina.⁵⁴

Até o momento, a anidulafungina não está incorporada ao estoque estratégico do Ministério da Saúde conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, publicada em 2022, assim como as outras drogas de sua classe: micafungina e caspofungina.¹⁵

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

5.1. Pergunta de pesquisa

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

População	Pessoas com diagnóstico de candidíase invasiva
Intervenção (tecnologia)	Anidulafungina
Comparador	Anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas)
Desfechos (Outcomes)	Sucesso de tratamento, mortalidade, eventos adversos
Tipo de estudo	Revisão sistemática, ensaio clínico randomizado

Fonte: elaboração própria.

Pergunta: A anidulafungina é eficaz e segura, quando comparada a anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) para o tratamento de pessoas com candidíase invasiva?

5.2. Busca por evidências

Com base na pergunta PICO estruturada acima, 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
MEDLINE (Pubmed)	"Candidiasis"[MeSH] OR (Candidiases) OR (Candida Infection) OR (Candida Infections) OR (Infection, Candida) OR (Moniliasis) OR (Moniliasis) OR "Candidiasis, Invasive"[MeSH] OR (Candidiases, Invasive) OR (Invasive Candidiases) OR (Invasive Candidiasis) AND	24

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	<p>“Anidulafungin”[MeSH] OR (1-((4R,5R)-4,5-Dihydroxy-N2-((4''-(pentyloxy)(1,1':4',1''-terphenyl)-4-yl)carbonyl)-L-ornithine)-echinocandin B) OR (LY 303366) OR (LY303366) OR (LY-303366) OR (Eraxis)</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>	
EMBASE	<p>('candidiasis'/exp OR 'candida albicans infection' OR 'candida glabrata infection' OR 'candida infection' OR 'candida invasion' OR 'candida krusei infection' OR 'candida parapsilosis infection' OR 'candida tropicalis infection' OR 'monilia infection' OR 'candidamycosis' OR 'candidiasis' OR 'candidosis' OR 'moniliasis') AND ('anidulafungin'/exp OR 'v echinocandin' OR 'anidulafungin' OR 'ecalta' OR 'eraxis' OR 'ly 303366' OR 'ly303366' OR 'ver 002' OR 'ver002') 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>	320
The Cochrane Library	<p>“Candidiasis” AND “Anidulafungin” AND “Amphotericin B”</p>	0
LILACS	<p>“Candidíase” or (Candidiasis) or (Candidiasis) or (Candidose) or (Infecção Por Cândida) or (Monilíase) or (MH: C01.150.703.160)</p> <p>AND</p> <p>“Anidulafungina” or (Anidulafungin) or (Anidulafungina) or (Anidulafungine) or (Eraxis) or (LY 303366) or (LY-303366) or (LY303366) or (MH: D12.644.641.311.250)</p> <p>AND</p> <p>“Anfotericina B” or (Amphotericin B) or (Anfotericina B) or (Amphotéricine B) or (MH:D02.540.576.500.500)</p>	5
Scopus	<p>“Candidiasis” OR (Candidiasis) OR (Candida Infection) OR (Candida Infections) OR (Infection, Candida) OR (Moniliasis) OR (Moniliasis) OR “Candidiasis, Invasive” OR (Candidiasis, Invasive) OR (Invasive Candidiasis) OR (Invasive Candidiasis)</p> <p>AND</p> <p>“Anidulafungin” OR (LY 303366) OR (LY303366) OR (LY-303366) OR (Eraxis)</p> <p>AND</p> <p>“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)</p> <p>AND</p> <p>“Comparative Study” OR (Comparative Studies) OR “Clinical Trial” OR (Intervention Study) OR “Randomized Controlled Trial” OR “Meta-Analysis”</p>	539
Web of Science	<p>“Candidiasis” OR (Candidiasis) OR (Candida Infection) OR (Candida Infections) OR (Infection, Candida) OR (Moniliasis) OR (Moniliasis) OR “Candidiasis, Invasive” OR (Candidiasis, Invasive) OR (Invasive Candidiasis) OR (Invasive Candidiasis)</p>	30

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	AND "Anidulafungin" OR (1-((4R,5R)-4,5-Dihydroxy-N2-((4''-(pentyloxy)(1,1':4',1''-terphenyl)-4-yl)carbonyl)-L-ornithine)-echinocandin B) OR (LY 303366) OR (LY303366) OR (LY-303366) OR (Eraxis) 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"	
Total		918

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 da anidulafungina em relação à anfotericina B desoxicolato ou formulações lipídicas de anfotericina B no tratamento da candidíase invasiva.
- Critérios de exclusão: Estudos observacionais e demais estudos que não atenderam ao escopo buscado de acordo com a estratégia PICO.

Foram encontrados 918 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 918 estudos, 310 eram duplicatas, restando 608 para triagem por título e resumo. Essa etapa excluiu 542 estudos, restando 66 estudos para análise dos textos completos. Nessa última etapa, foram excluídos, com justificativa, 64 estudos que não atendiam à pergunta PICO. Foram incluídos, então, dois estudos para essa avaliação.

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

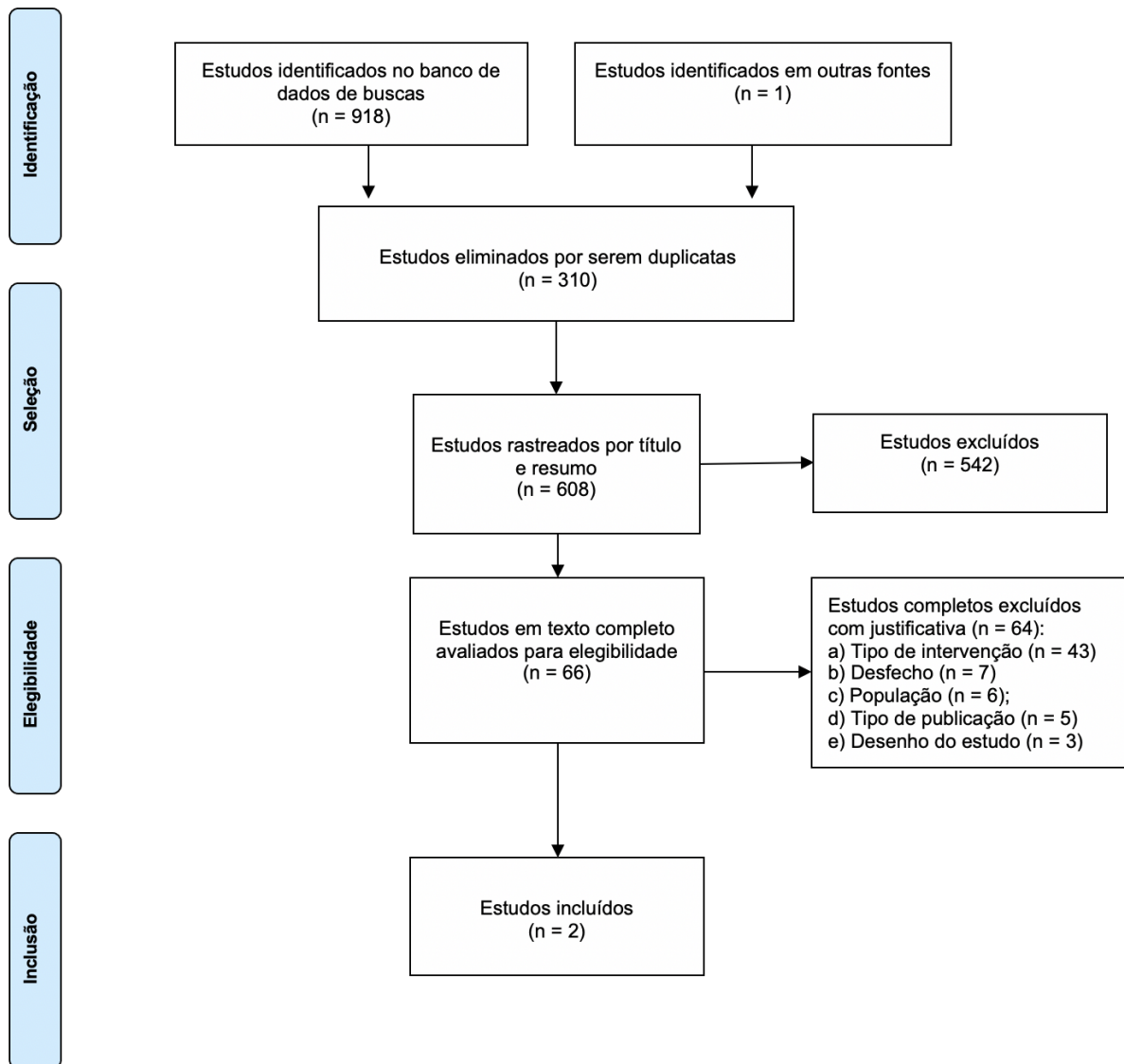


Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos.

5.4. Caracterização dos estudos selecionados

Foram incluídos dois estudos: Mills et al. (2009)⁴⁹ e Wang et al. (2010)⁶⁴. O estudo de Mills et al. (2009)⁴⁹ é uma Revisão Sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) com o objetivo primário de avaliar a eficácia do tratamento e o estudo de Wang et al. (2010)⁶⁴ é uma Revisão Sistemática com metanálise com a finalidade de avaliar a tolerabilidade e efetividade. 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>Mills et al. (2009)⁴⁹</p> <p>Revisão sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas)</p>	<p>11 ensaios clínicos randomizados de agentes antifúngicos para tratamento de candidíase invasiva, predominantemente em adultos (18 anos de idade ou mais) e pacientes com neoplasia hematológica.</p> <p>Busca nas bases de dados: até maio de 2009.</p>	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anidulafungina <p>Comparador:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anfotericina desoxicolato Anfotericina lipossomal 	<p>Sucesso no tratamento*</p> <p>Mortalidade por todas as causas*</p> <p>Eficácia absoluta / possibilidade de ser a melhor droga*</p>	<p>Sucesso no tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anidulafungina versus anfotericina B desoxicolato - OR: 1,96 (IC95%: 0,96-3,58) Anidulafungina versus anfotericina B lipossomal - OR: 1,44 (IC95%: 0,42-3,66) <p>Mortalidade por todas as causas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anidulafungina versus anfotericina B desoxicolato - Sem diferença significativa (valores do OR e IC95% não informados no estudo) Anidulafungina versus anfotericina B lipossomal - Sem diferença significativa (valores de OR e IC95% não informados no estudo) <p>Eficácia absoluta / Chance de ser a melhor droga:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anidulafungina - 77,49% (probabilidade de ser a melhor: 0,345) Anfotericina B lipossomal - 72,98% (chance de ser a melhor: 0,070) Anfotericina B Desoxicolato - 65,40% (chance de ser a melhor: 0,000)

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
Wang et al. (2010)⁶⁴ Revisão sistemática com metanálise	39 ensaios clínicos randomizados de agentes antifúngicos para tratamento de 8.638 pacientes com infecções fúngicas invasivas confirmada ou presumida, sendo 4.775 com formulações de anfotericina B e 251 com anidulafungina, . Dessas, 3.507 infecções confirmadas, sendo 2.708 por candidíase invasiva. Busca nas bases de dados: até 31 de maio de 2009.	Intervenção: <ul style="list-style-type: none"> • Anidulafungina Comparador: <ul style="list-style-type: none"> • Anfotericina B desoxicolato • Anfotericina B lipossomal 	Descontinuação do tratamento por evento adverso Hepatotoxicidade	Descontinuação do tratamento por evento adverso: <ul style="list-style-type: none"> • Anidulafungina - OR: 8,4 (IC95%: 3,6-13,1) • Formulações de anfotericina B - OR: 13,4 (IC95%: 8,9-17,8) Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga: <ul style="list-style-type: none"> • Anidulafungina - OR: 0,8 (IC95%: 0,0-2,3) • Formulações de anfotericina B - OR: 0,4 (IC95%: 0,1-0,8) Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga: <ul style="list-style-type: none"> • Anidulafungina - OR: 2,0 (IC95%: 0,3-3,7) • Formulações de anfotericina B - OR: 14,1 (IC95%: 10,3-18,0)

Legenda: OR: Razão de *Odds*; IC95%: intervalo de confiança 95%.

* Desfechos com resultados reportados de comparações entre anidulafungina versus formulações de anfotericina B deoxicolato e anfotericina B lipossomal

5.5. Avaliação da qualidade metodológica

Foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2 (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2)⁶⁵ para avaliação da qualidade metodológica dos estudos de Mills et al. (2009)⁴⁹ e Wang et al. (2010)⁶⁴.

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.⁶⁶

5.6. Síntese dos resultados

Esse PTC incluiu dois estudos Mills et al. (2009)⁴⁹ e Wang et al. (2010)⁶⁴, que são revisões sistemáticas que comparam a anidulafungina e formulações de anfotericina B a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Porém, não foi encontrado nenhum ensaio clínico avaliando essas drogas diretamente.

5.7. Efeitos desejáveis da tecnologia

Sucesso no tratamento:

- Anidulafungina *versus* anfotericina B desoxicolato - Sem diferença significativa; OR: 1,96 (IC95%: 0,96-3,58).⁴⁹
- Anidulafungina *versus* anfotericina B lipossomal - Sem diferença significativa; OR: 1,44 (IC95%: 0,42-3,66).⁴⁹
- Eficácia absoluta (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) – Favorável à anidulafungina; Anidulafungina – eficácia absoluta: 77,49% (chance de ser a melhor droga: 0,345), anfotericina B lipossomal - eficácia absoluta: 72,98% (chance de ser a melhor droga: 0,070), e anfotericina B desoxicolato - eficácia absoluta: 65,40% (chance de ser a melhor droga: 0,000).⁴⁹

Mills et al. (2009)⁴⁹

Revisão sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Não foi observada diferença significativa entre as drogas em relação ao sucesso no tratamento: anidulafungina *versus* anfotericina B desoxicolato - OR: 1,96 (IC95%: 0,96-3,58) e anidulafungina *versus* anfotericina B lipossomal - OR: 1,44 (IC95%: 0,42-3,66). Porém, na metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas, a anidulafungina foi a droga com maior eficácia absoluta e chance de ser a melhor droga (77,49% e 0,345, respectivamente). A anfotericina B Lipossomal apresentou eficácia absoluta de 72,98% (chance de ser a melhor droga: 0,070), e a anfotericina B desoxicolato eficácia absoluta de 65,40% (chance de ser a melhor droga: 0,000).

Tabela 1. Razão de *Odds* (OR) e intervalo de confiança 95% (IC95%) das taxas de respostas nas comparações de tratamentos mistos de estudos clínicos em pessoas com candidíase invasiva confirmada no estudo de Mills et al. (2009)⁴⁹

Fármacos comparados	Odds Ratio	Intervalo de confiança 95%
Caspofungina versus Fluconazol	2,03	0,98-3,76
Anfotericina B deoxicolato versus Fluconazol	1,13	0,78-1,58
Anfotericina B lipossomal versus Fluconazol	1,85	0,65-4,19
Voriconazol versus Fluconazol	1,14	0,62-1,94
Micafungina versus Fluconazol	2,13	0,83-4,55
Anidulafungina versus Fluconazol	2,14	1,19-3,58
Itraconazol versus Fluconazol	1,97	0,32-6,69
Anfotericina B desoxicolato versus Caspofungina	0,60	0,32-1,02
Anfotericina B lipossomal versus Caspofungina	0,91	0,45-1,63
Voriconazol versus Caspofungina	0,61	0,27-1,18
Micafungina versus Caspofungina	1,04	0,59-1,70
Anidulafungina versus Caspofungina	1,18	0,45-2,56
Itraconazol versus Caspofungina	1,05	0,16-3,72
Anfotericina B lipossomal versus Anfotericina B deoxicolato	1,64	0,63-3,52
Voriconazol versus Anfotericina B deoxicolato	1,01	0,63-1,54
Micafungina versus Anfotericina B deoxicolato	1,88	0,80-3,79
Anidulafungina versus Anfotericina B deoxicolato	1,96	0,96-3,58
Itraconazol versus Anfotericina B deoxicolato	1,74	0,30-5,77
Voriconazol versus Anfotericina B lipossomal	0,75	0,25-1,74
Micafungina versus Anfotericina B lipossomal	1,18	0,81-1,68
Anidulafungina versus Anfotericina B lipossomal	1,44	0,42-3,66
Itraconazol versus Anfotericina B lipossomal	1,28	0,16-4,86
Micafungina versus Voriconazol	1,95	0,72-4,31
Anidulafungina versus Voriconazol	2,03	0,85-4,13
Itraconazol versus Voriconazol	1,81	0,28-6,22
Anidulafungina versus Micafungina	1,21	0,38-2,94
Itraconazol versus Micafungina	1,08	0,14-3,99
Itraconazol versus Anidulafungina	0,98	0,14-3,56

Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)⁴⁹

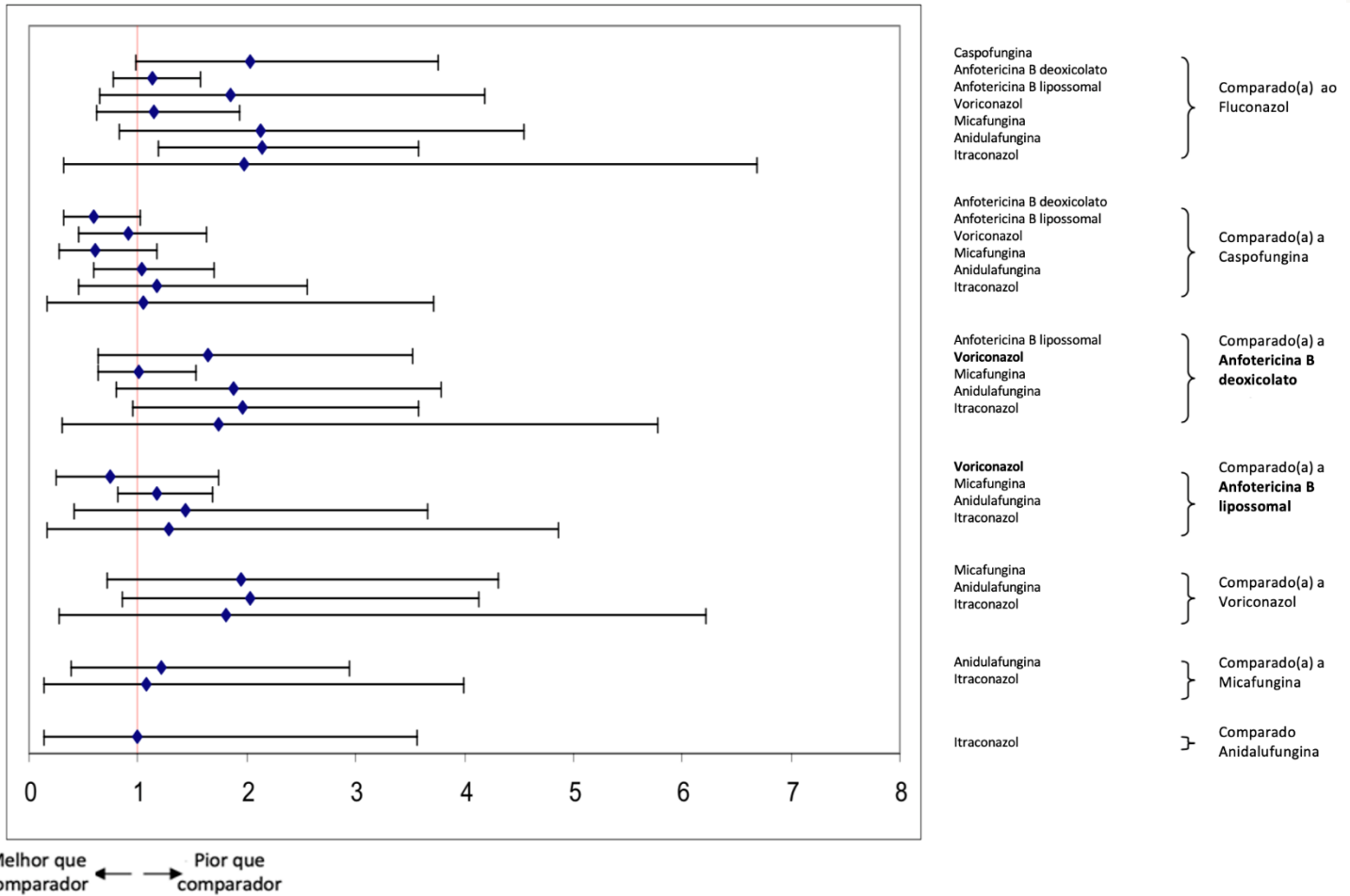


Figura 2. Taxas de resposta nas comparações de tratamentos mistos de estudos clínicos em pessoas com candidíase invasiva confirmada no estudo de Mills et al. (2009)⁴⁹
 Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)⁴⁹

Tabela 2. A eficácia absoluta do tratamento e a probabilidade de cada tratamento ser o melhor na análise de comparações de tratamentos mistos usando os dados de resposta dos estudos de infecção confirmada no estudo de Mills et al. (2009)⁴⁹

Fármaco	Resposta%	Provavelmente Melhor
Fluconazol	63,00	0,000
Caspofungina	76,10	0,139
Anfotericina B deoxicolato	65,40	0,000
Anfotericina B lipossomal	72,98	0,070
Voriconazol	65,03	0,004
Micafungina	75,98	0,200
Anidulafungina	77,49	0,345
Itraconazol	75,98	0,241

Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)⁴⁹

Mortalidade:

- Anidulafungina *versus* anfotericina B desoxicolato - Sem diferença significativa.⁴⁹
- Anidulafungina *versus* anfotericina B lipossomal - Sem diferença significativa.⁴⁹

Mills et al. (2009)⁴⁹

Revisão sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Não foi observada diferença significativa ao comparar anidulafungina *versus* anfotericina B desoxicolato e anidulafungina *versus* anfotericina B lipossomal. Os valores da Razão de *Odds* e intervalo de confiança não foram informados, porém foi disponibilizada a representação gráfica, Figura 3.

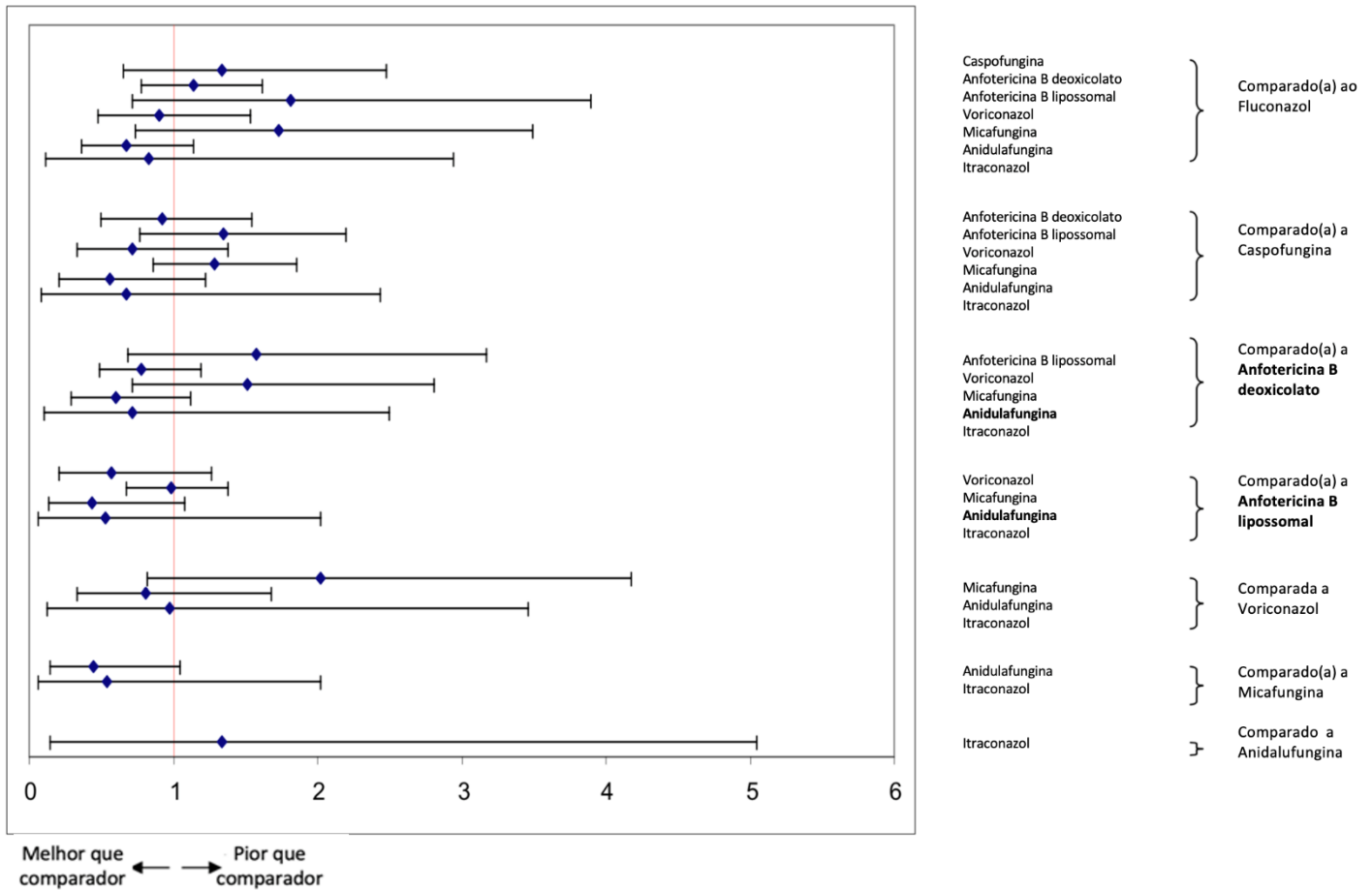


Figura 3. Mortalidade por todas as causas nas comparações de tratamentos mistos de estudos clínicos em pessoas com candidíase invasiva confirmada no estudo de Mills et al. (2009)⁴⁹

Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)⁴⁹

5.8. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Descontinuação do tratamento por evento adverso:

- Anidulafungina *versus* formulações de anfotericina B – Sem diferença significativa; anidulafungina (OR: 8,4; IC95%: 3,6-13,1) e formulações de anfotericina B (OR: 13,4; IC95%: 8,9-17,8).⁶⁴

Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga:

- Anidulafungina *versus* formulações de anfotericina B – Sem diferença significativa; anidulafungina (OR: 0,8; IC95%: 0,0-2,3) e formulações de anfotericina B (OR: 0,4; IC95%: 0,1-0,8).⁶⁴

Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga:

- Anidulafungina *versus* formulações de anfotericina B – Favorável à anidulafungina; anidulafungina (OR: 2,0; IC95%: 0,3-3,7) e formulações de anfotericina B (OR: 14,1; IC95%: 10,3-18,0).⁶⁴

Wang et al. (2010)⁶⁴

Revisão sistemática com metanálise com objetivo de avaliar a tolerabilidade e hepatotoxicidade de agentes antifúngicos no tratamento de infecções fúngicas invasivas. Foram incluídos 39 ensaios clínicos randomizados com tratamento de 8.638 pacientes, sendo 4.775 com formulações de anfotericina B e 251 com anidulafungina para terapia empírica ou confirmada. Dessas, 3.507 infecções confirmadas, sendo 2.708 por candidíase invasiva. Foi observada menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga com a anidulafungina (OR: 2,0; IC95%: 0,3-3,7) em comparação as formulações de anfotericina B (OR: 14,1; IC95%: 10,3-18,0). Porém, não foi observada diferença entre as drogas em relação a elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga (anidulafungina – OR: 0,8; IC95%: 0,0-2,3 / formulações de anfotericina B – OR: 0,4; IC95%: 0,1-0,8), assim como na descontinuação do tratamento por eventos adversos (anidulafungina – OR: 8,4; IC95%: 3,6-13,1 / formulações de anfotericina B – OR: 13,4; IC95%: 8,9-17,8).

Tabela 3. Descontinuação do tratamento por evento adverso e elevação de enzimas hepáticas com e sem necessidade de suspender a droga no estudo de Wang et al. (2010)⁶⁴

Fármaco	Estudos incluídos (n)	Pacientes incluídos (n)	Porcentagem de pacientes com: (%)					
			Descontinuação de tratamento por efeito adverso		Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de interrupção do tratamento		Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de interromper o tratamento	
			Estimativa combinada	IC 95%	Estimativa combinada	IC 95%	Estimativa combina	IC 95%
Formulações da Anfotericina B^a	41	4.775	13,4	8,9-17,8	0,4	0,1-0,8	14,1	10,3-18,0
Itraconazol	3	293	18,8	13,3-23,2	1,5	0,0-4,0	17,4	3,9-31,0
Fluconazol	10	697	2,2	0,0-4,6	0,7	0,0-1,4	9,3	4,0-14,5
Voriconazol	3	881	9,5	2,3-16,8	ND ^b	ND ^b	19,7	16,8-22,6
Anidulafungina	4	251	8,4	3,6-13,1	0,8	0,0-2,3	2,0	0,3-3,7
Caspofungina	5	1.075	3,8	2,7-5,00	0,2 ^c	0,1-0,4 ^c	7,0	4,1-9,9
Micafungina	3	666	3,6	2,2-5,0	2,7	0,7-4,6	3,0	1,0-5,1

Legenda: IC 95%: Intervalo de confiança 95%

^a Formulações incluídas: anfotericina B deoxicolata, anfotericina B dispersão coloidal, complexo lipídico de anfotericina B e anfotericina B lipossomal.

^b Não disponível

^c Ajustado pelo método de Wald

Fonte: Adaptado de Wang et al. (2010)⁶⁴

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

As duas revisões sistemáticas incluídas no presente PTC foram avaliadas como sendo de baixa qualidade metodológica (ver Anexos A e B). A avaliação AMSTAR das duas revisões incluídas pode ser descrita da seguinte forma:

1. Componente PICO na pergunta de pesquisa e critérios de inclusão: ambas as revisões incluíram.
2. Apenas Wang (2010)⁶⁴ apresentou um protocolo pré-estabelecido.
3. Ambas as revisões explicaram sobre o desenho de estudo a ser incluído.
4. Wang (2010)⁶⁴ realizou uma estratégia de busca compreensiva; Mills (2009)⁴⁹ a realizou parcialmente.
5. Ambas as revisões realizaram a seleção e extração de dados dos estudos por pelo menos dois avaliadores independentes;
6. Somente Mills (2009)⁴⁹ apresentou uma lista dos estudos excluídos.
7. Mills (2009)⁴⁹ apresentou os estudos incluídos detalhadamente; Wang (2010)⁶⁴ apresentou de forma parcial.
8. Mills (2009)⁴⁹ não utilizou uma forma satisfatória para avaliação do risco de viés e Wang (2010)⁶⁴ o fez parcialmente.
9. Nenhuma das revisões abordou o financiamento dos estudos incluídos.
10. Ambas as revisões combinaram os resultados de forma apropriada, porém nenhuma delas avaliou o impacto do risco de viés no resultado da análise ou da síntese de evidência.
11. Nenhuma das revisões levou em consideração o risco de viés ao interpretar e discutir os resultados. Apenas Mills (2009)⁴⁹ abordou a heterogeneidade nos resultados. O viés de publicação não foi mencionado por nenhuma das revisões.
12. Apenas Mills (2009)⁴⁹ relatou a fonte de conflito de interesse.⁶⁶

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).⁶⁶

Para as comparações: “Efeito da Anidulafungina versus Anfotericina B desoxicolato” e “Efeito da Anidulafungina versus Anfotericina B lipossomal”, o risco de viés foi considerado grave como já mencionado anteriormente para avaliação pelo AMSTAR II e o risco relacionado a evidência indireta também foi considerado como grave por se tratar de uma evidência a partir de um estudo de metanálise em rede. Quanto a inconsistência e imprecisão, o risco foi considerado não grave. Dessa forma, o grau de evidência global foi baixo para o sucesso no tratamento, mortalidade por todas as causas, eficácia absoluta e chance de ser a melhor droga.



Para a comparação: “Efeito da Anidulafungina versus formulações de anfotericina B”, o risco de viés foi considerado grave como já mencionado anteriormente para avaliação pelo AMSTAR II e o risco relacionado a evidência indireta também foi considerado como grave por se tratar de uma evidência a partir de um estudo de metanálise em rede. Quanto a inconsistência e imprecisão, o risco foi considerado não grave. Dessa forma, o grau de evidência global foi moderado para os desfechos: descontinuação do tratamento por evento adverso, elevação das enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga, elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga. A avaliação da evidência está descrita nos quadros abaixo para cada comparação.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: Anidulafungina comparado a anfotericina B desoxicolato para candidíase invasiva.

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Grau de Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anidulafungina	Anfotericina B desoxicolato	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sucesso no Tratamento												
1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	OR 1.96 (0.96 para 3.58)	2 menos por 1.000 (de 4 menos para 1 menos)	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
Mortalidade por todas as causas												
1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Sem diferença significativa (valores do OR e IC95% não informados no estudo)		⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
Eficácia absoluta/ Chance de ser a melhor droga												
1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Anidulafungina: 77,49% (probabilidade de ser a melhor: 0,345) Anfotericina B Desoxicolato: 65,40% (probabilidade de ser a melhor:0,000)		⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO

Legenda: OR: Razão de Odds; IC 95%: Intervalo de confiança 95%

^a Revisão sistemática classificada como "Baixa" segundo a ferramenta AMSTAR 2

^b Evidência indireta a partir de uma metanálise em rede.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: Anidulafungina comparado a Anfotericina B lipossomal para Candidíase invasiva

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Grau de certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anidulafungina	Anfotericina B lipossomal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Sucesso no Tratamento

11	Ensaio clínico randomizado	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	OR 1.44 (0.42 para 3.66)	1 menos por 1.000 (de 4 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
----	----------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	--------------	--------------	------------------------------------	---	---------------	---------

Mortalidade por todas as causas

11	Ensaio clínico randomizado	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Anidulafungina versus anfotericina B desoxicolato – Sem diferença significativa (OR e IC 95% não informados no estudo)	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
----	----------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	--------------	--------------	--	---------------	---------

Eficácia absoluta / Chance de ser a melhor droga

11	Ensaio clínico randomizado	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Anidulafungina: 77,49% (probabilidade de ser a melhor: 0,345) Anfotericina B lipossomal: 72,98% (probabilidade de ser a melhor: 0,070)	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
----	----------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	--------------	--------------	---	---------------	---------

Legenda: OR: Razão de Odds; IC 95%: Intervalo de confiança 95%. ^a Revisão sistemática classificada como "Baixa" segundo a ferramenta AMSTAR 2. ^b Evidência indireta a partir de uma metanálise em rede.

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: Anidulafungina comparado a Anfotericina B lipossomal / Anfotericina B desoxicolato para Candidíase invasiva

Grau de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Grau de certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anidulafungina	Anfotericina B lipossomal/ Anfotericina B desoxicolato	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

Descontinuação do tratamento por evento adverso - Anidulafungina

1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	251	4775	OR 8.4 (3.6 para 13.1)	8 menos por 1.000 (de 13 menos para 4 menos)	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
---	---------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	-----	------	----------------------------------	--	---------------	---------

Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga - Anidulafungina

1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	251	4775	OR 0.8 (0.0 para 2.3)	1 menos por 1.000 (de 2 menos para --)	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
---	---------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	-----	------	---------------------------------	--	---------------	---------

Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga - Anidulafungina

1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	251	4775	OR 2.0 (0.3 para 3.7)	2 menos por 1.000 (de 4 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ Baixo	IMPORTANTE
---	---------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	-----	------	---------------------------------	---	---------------	------------

Grau de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Grau de certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anidulafungina	Anfotericina B lipossomal/ Anfotericina B deoxicolato	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga - Formulações de anfotericina B

1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	251	4775	OR 14.1 (10.3 para 18.0)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ Baixo	IMPORTANTE
---	---------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	-----	------	-----------------------------	---	---------------	------------

Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga - Formulações de anfotericina B

1	Revisão sistemática	Grave ^a	não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	251	4775	OR 0.4 (0.1 para 0.8)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
---	---------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	-----	------	--------------------------	---	---------------	---------

Descontinuação do tratamento por evento adverso - Formulações de anfotericina B

1	Revisão sistemática	Grave ^a	não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	251	4775	OR 13.4 (8.9 para 17.8)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ Baixo	CRÍTICO
---	---------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	-----	------	----------------------------	---	---------------	---------

Legenda: OR: Razão de Odds; IC 95%: intervalo de confiança 95%

^a Revisão sistemática classificada como "Baixa" segundo a ferramenta AMSTAR 2

^b Evidência indireta a partir de uma metanálise em rede.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo buscou avaliar as melhores evidências disponíveis relacionadas a eficácia e a segurança do medicamento anidulafungina em comparação a anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para o tratamento da candidíase invasiva. Há evidência baixa favorável ao uso da tecnologia anidulafungina para a eficácia absoluta / chance de ser a melhor droga. Não houve diferença significativa em relação a mortalidade. Nos eventos adversos, houve menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga no tratamento com anidulafungina comparado aos tratamentos com formulações da anfotericina B. Não houve diferença em relação à elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga e descontinuação do tratamento por evento adverso. Ensaio clínico randomizado comparando outra droga da mesma classe com a anfotericina B mostrou que a micafungina foi tão eficaz e mais bem tolerada (menor incidência de disfunção renal e eventos adversos que levassem a descontinuação do tratamento) do que a anfotericina B lipossomal. Porém, salienta-se que não foram encontrados ensaios clínicos comparando diretamente a anidulafungina e formulações de anfotericina B em pessoas com candidíase invasiva.

De acordo com essa classificação, há uma evidência baixa de benefício no uso da tecnologia em saúde quanto redução dos efeitos colaterais e eficácia absoluta / chance de ser a melhor droga para tratamento da candidíase invasiva.

7. REFERÊNCIAS

40. León C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(3):233-42.
41. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(5):445-52.
42. Guinea J, Zaragoza Ó, Escribano P et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1529-37.
43. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1445-56.
44. Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(3):283-312.
45. Colombo AL, Nucci M, Park BJ et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2816-23.
46. Zaoutis TE, Argon J, Chu J et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(9):1232-9.
47. Wille MP, Guimarães T, Furtado GH et al. Historical trends in the epidemiology of candidaemia: analysis of an 11-year period in a tertiary care hospital in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(3):288-92.
48. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50.
49. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2019;45(6):789-805.
50. Chen SC, Sorrell TC, Chang CC et al. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. *Intern Med J*. 2014;44(12b):1315-32.
51. Morrissey CO, Gilroy NM, Macesic N et al. Consensus guidelines for the use of empiric and diagnostic-driven antifungal treatment strategies in haematological malignancy, 2014. *Intern Med J*. 2014;44(12b):1298-314.
52. 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.
53. Miyazaki T, Kohno S. Current recommendations and importance of antifungal stewardship for the management of invasive candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(9):1171-83.
54. Brasil. Ministério da Saúde. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020*. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
55. Kaufmann C. Overview of Candida infections. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-candida-infections?search=amphotericin%20b&topicRef=2430&source=see_link

56. Brandt ME, Lockhart SR. Recent Taxonomic Developments with *Candida* and Other Opportunistic Yeasts. *Curr Fungal Infect Rep.* 2012;6(3):170-177.
57. Schell WA. Biology of *Candida* infection. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/biology-of-candida-infections?search=candida&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=10
58. Kaufmann C. Management of candidemia and invasive candidiasis in adults. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/management-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults?search=amphotericin%20b&topicRef=476&source=see_link
59. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC et al. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18026. doi: 10.1038/nrdp.2018.26. PMID: 29749387.
60. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004 Aug 1;39(3):309-17. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2004;39(7):1093. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2005;40(7):1077.
61. de Oliveira CS, Colombo AL, Francisco EC et al. Clinical and epidemiological aspects of Candidemia in eight medical centers in the state of Parana, Brazil: Parana Candidemia Network. *Braz J Infect Dis.* 2021;25(1):101041.
62. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD et al. Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for *Candida* Species From 1997-2016. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 1):S79-S94.
63. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B et al. Semi-national surveillance of fungaemia in Denmark 2004-2006: increasing incidence of fungaemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(5):487-94.
64. Playford EG, Nimmo GR, Tilse M et al. Increasing incidence of candidaemia: long-term epidemiological trends, Queensland, Australia, 1999-2008. *J Hosp Infect.* 2010;76(1):46-51.
65. Godoy P, Tiraboschi IN, Severo LC et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003;98(3):401-5.
66. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs and modes of transmission. *Clin Infect Dis.* 1996;22(Suppl 2):S89-94.
67. Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis.* 1995;20(1):115-25.
68. Colombo AL, Guimarães T, Silva LR et al. Prospective observational study of candidemia in São Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(5):570-6.
69. Costa SF, Marinho I, Araújo EA et al. Nosocomial fungaemia: a 2-year prospective study. *J Hosp Infect.* 2000;45(1):69-72.
70. Colombo AL, Nucci M, Salomão R et al. High rate of nonalbicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;34(4):281-6.
71. Goldani LZ, Mario PS. *Candida tropicalis* fungemia in a tertiary care hospital. *J Infect.* 2003;46(3):150-60.

72. Treviño-Rangel RJ, Peña-López CD, Hernández- Rodríguez PA et al. Association between Candida biofilm- forming bloodstream isolates and the clinical evolution in patients with candidemia: An observational nine-year single center study in Mexico. *Rev Iberoam Micol.* 2018;35(1):11-16.
73. Mattei AS, Alves SH, Mario DA, Watte G et al. Sensibilidad de aislamientos de Candida albicans de hemocultivos a 3 fármacos: estudio retrospectivo en Rio Grande do Sul, Brasil, 1999 a 2009 [Susceptibility of Candida albicans blood isolates to 3 antifungal drugs: retrospective study in Rio Grande do Sul, Brazil, 1999-2009]. *Rev Iberoam Micol.* 2013;30(4):243-7.
74. Kaufmann C. Epidemiology and pathogenesis of candidemia in adults. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponible em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-candidemia-in-adults?search=candida&topicRef=2462&source=see_link
75. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008;36(7):1993-8.
76. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans Candida spp. *Crit Care Med.* 2008;36(7):2034-9.
77. Serracarbassa PD, Dotto P. Endoftalmite por Candida albicans. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;66(5):701-7
78. Kaufmann C. Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiasis in adults. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponible em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults?search=candida&topicRef=2416&source=see_link
79. Kollef M, Micek S, Hampton N et al. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):1739-46. doi: 10.1093/cid/cis305. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22423135.
80. Drew RH. Pharmacology of amphotericin B. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponible em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-amphotericin-b?topicRef=2459&source=see_link.
81. Dismukes WE. Antifungal therapy: lessons learned over the past 27 years. *Clin Infect Dis.* 2006;42(9):1289-96.
82. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet.* 2002;359(9312):1135-44.
83. 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.
84. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Brasília: ANVISA [Internet]. 2021. Disponible em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351533487201467/?substancia=789>.
85. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis.* 1998;27(3):603-18.
86. Slain D. Lipid-based amphotericin B for the treatment of fungal infections. *Pharmacotherapy.* 1999;19(3):306-23.
87. 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.

88. Mills EJ, Perri D, Cooper C, Nachega JB et al. Antifungal treatment for invasive *Candida* infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2009;8:23. Erratum in: *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2009;8.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Brasília: ANVISA [Internet]. 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=23703>
93. Lewis R. Pharmacology of echinocandins. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-echinocandins?search=candida&topicRef=2430&source=see_link
94. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1724-32. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2014;58(5):754.
95. Shields RK, Nguyen MH, Press EG et al. Rate of FKS Mutations among Consecutive *Candida* Isolates Causing Bloodstream Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7465-70. Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(3):1954.
96. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs*. 2004;64(18):1997-2020.
97. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347(25):2020-9.
98. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369(9572):1519-1527.
99. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2472-82.
100. Shorr AF, Wu C, Kothari S. Outcomes with micafungin in patients with candidaemia or invasive candidiasis due to *Candida glabrata* and *Candida krusei*. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Feb;66(2):375-80.
101. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1154-9.
102. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*. 2003 Oct 4;362(9390):1142-51.

103. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y et al. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2409-19.
104. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
105. 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. In: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 72.

ANEXO A – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA

Mills et al. (2009)⁶⁴

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes: <input type="checkbox"/> Population <input type="checkbox"/> Intervention <input type="checkbox"/> Comparator group <input type="checkbox"/> Outcome	Optional (recommended) <input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: <input type="checkbox"/> review question(s) <input type="checkbox"/> a search strategy <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified: <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity <input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> <i>Explanation for including only RCTs</i> <input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for including only NRSI</i> <input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for including both RCTs and NRSI</i>		
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following): <input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy <input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)	For Yes, should also have (all the following): <input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature <input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		



6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
For Partial Yes:	For Yes, must also have:	
<input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	<input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		
For Partial Yes (ALL the following):	For Yes, should also have ALL the following:	
<input type="checkbox"/> described populations	<input type="checkbox"/> described population in detail	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> described interventions	<input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> described comparators	<input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> described outcomes	<input type="checkbox"/> described study's setting	
<input type="checkbox"/> described research designs	<input type="checkbox"/> timeframe for follow-up	
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCTs		
For Partial Yes, must have assessed RoB from	For Yes, must also have assessed RoB from:	
<input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI
NRSI		
For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:	
<input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> from selection bias	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		
For Yes		
<input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. <input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<p>For NRSI For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present <input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results <input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted



16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- The authors reported no competing interests OR **Yes**
- The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest **No**

ANEXO B – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA

Wang et al. (2010)⁶⁵

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <u>P</u>opulation <input type="checkbox"/> <u>I</u>ntervention <input type="checkbox"/> <u>C</u>omparator group <input type="checkbox"/> <u>O</u>utcome 	<p>Optional (recommended)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up 	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> review question(s) <input type="checkbox"/> a search strategy <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment 	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity <input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input checked="" type="checkbox"/> No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Explanation for</i> including only RCTs <input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including only NRSI <input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including both RCTs and NRSI 		
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy <input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language) 	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature <input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review 	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. 		

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
For Partial Yes:	For Yes, must also have:	
<input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	<input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		
For Partial Yes (ALL the following):	For Yes, should also have ALL the following:	
<input type="checkbox"/> described populations <input type="checkbox"/> described interventions <input type="checkbox"/> described comparators <input type="checkbox"/> described outcomes <input type="checkbox"/> described research designs	<input type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described study's setting <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCTs		
For Partial Yes, must have assessed RoB from	For Yes, must also have assessed RoB from:	
<input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	<input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI
NRSI		
For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:	
<input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input type="checkbox"/> from selection bias	<input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		
For Yes		
<input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. <input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<p>For NRSI For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present <input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results <input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No



16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|---|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |

ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de custo-efetividade

Anidulafungina *versus* anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para pessoas com candidíase invasiva

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação econômica da anidulafungina para o tratamento de pacientes acometidos por candidíase invasiva (CI) ou candidemia.

Demandada pela da Secretaria de Vigilância em 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 Anidulafungina para o tratamento de pacientes com candidemia ou outras formas de candidíase invasiva

A candidíase sistêmica é uma infecção invasiva do sangue ou de outros locais causadas por espécies de *Candida*. É grave e tem sido identificada com frequência em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), em consequência do aumento do número de pacientes imunocomprometidos e aqueles com graves doenças de base (ANVISA, 2021; Pappas *et al.*, 2016).

A taxa de mortalidade por CI aproxima-se de 40% (Martin-Loeches *et al.*, 2019). No Brasil, as micoses sistêmicas não constam na listagem de doenças de notificação compulsória do país e tampouco são objeto de vigilância epidemiológica de rotina. Segundo o próprio Ministério da Saúde (MS), não existem dados epidemiológicos nacionais sobre a ocorrência e extensão da CI (Brasil, 2021a).

Estudo realizado em 11 centros médicos situados em 9 capitais brasileiras, identificou uma taxa de incidência de 2,49 casos de candidemia por 1.000 admissões hospitalares, 0,37 casos por 1000 pacientes/dia, correspondendo a uma taxa de 2 a 15 vezes maior que relatadas em países dos EUA e da Europa (Brasil, 2021a; CDC, 2022; Colombo *et al.*, 2006). Estas altas taxas de candidemia encontradas podem estar associadas a diferenças nos padrões de atenção aos doentes graves, tais como: número de profissionais de saúde por paciente, qualificação dos profissionais de saúde, adesão a práticas padrão de controle de infecção hospitalar, doenças de base e as enfermidades associadas (Brasil, 2021a; Colombo *et al.*, 2006).

Os custos diretos associados a doença incluem custos com pacientes internados, tempo de permanência no hospital, farmacoterapia antifúngica e aqueles relacionados ao tratamento de eventos adversos (EAs), podendo alcançar USD 300 milhões/ano (Grau *et al.*, 2015; Neoh *et al.*, 2011; Ou *et al.*, 2017).

Algumas análises farmacoeconômicas foram realizados empregando comparadores semelhantes, em cenários diferentes (Auzinger *et al.*, 2015; Grau *et al.*, 2015; Neoh *et al.*, 2011; Ou *et al.*, 2017). Não foram encontrados estudos internacionais que comparassem diretamente a anidulafungina e formulações de AB em pessoas com CI ou candidemia. Não há análises farmacoeconômicas para estes agravos e seu tratamento medicamentoso no cenário brasileiro.

Esta avaliação econômica apresenta a análise da relação de custo-efetividade incremental do tratamento medicamentoso da candidíase invasiva empregando-se a anidulafungina, comparada ao complexo lipídico de anfotericina B (CLAB), e a anfotericina B desoxicolato (ABD). O desenho do estudo está de acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (Brasil, 2014). 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.

Antecedentes e objetivos	Análise de custo-efetividade da anidulafungina para tratamento de pacientes com candidíase invasiva ou candidemia, comparada ao fluconazol, complexo lipídico de anfotericina B e anfotericina B desoxicolato
População-alvo	Pacientes sintomáticos para infecção invasiva por <i>Candida spp.</i> .
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Complexo lipídico de anfotericina B (CLAB), anfotericina B desoxicolato (ABD) e Fluconazol
Horizonte temporal	2 semanas para a intervenção e 5 anos para a análise do impacto orçamentário da doença
Taxa de desconto	0
Medidas de efetividade	Sucesso terapêutico medidos em taxa de resposta e sobrevida
Estimativa de custos	Os custos diretos relacionadas as tecnologias: tratamento medicamentoso, consultas e procedimentos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	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 anidulafungina, comparada aos tratamentos CLAB e ABC, na infecção invasiva por *Candida spp.*?

3.1.1 MÉTODO

Para criação deste modelo, tomou-se como base as avaliações econômicas internacionais (Auzinger *et al.*, 2015; Grau *et al.*, 2015; Neoh *et al.*, 2011; Ou *et al.*, 2017), além do Parecer Técnico Científico da Anidulafungina versus Anfotericina B (Desoxicolato ou formulações lipídicas) para pessoas com candidíase invasiva (Amorim *et al.*, 2021).

3.1.1.1 População alvo

A população compreendeu pacientes com 16 anos de idade ou mais que tiveram candidíase (definida como pelo menos uma hemocultura positiva) ou outras formas de candidíase invasiva (definida como uma cultura positiva obtida de um local estéril) (Auzinger *et al.*, 2015; Neoh *et al.*, 2011; Reboli *et al.*, 2007).

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 foram a anfotericina em duas formulações: desoxicolato de anfotericina B (ABD) conhecido também como anfotericina B convencional (ABC) e complexo lipídico de anfotericina B (CLAB). O tipo de terapia

alternativa depende da razão pela qual a terapia inicial foi descontinuada (ou seja, tipos de espécies de fungos atribuídos à falha observada e local da última cultura fúngica positiva) (Neoh *et al.*, 2011; Reboli *et al.*, 2007).

3.1.1.4 Horizonte temporal

O horizonte considerado para a análise de custo-efetividade foi da terapia foi de 14 dias (Neoh *et al.*, 2011; Ou *et al.*, 2017; Reboli *et al.*, 2007).

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

Os desfechos empregados no modelo foram sucesso no tratamento medidos pela sobrevida e taxa de resposta do tratamento. Todos os pacientes foram acompanhados até o sucesso da terapia ou morte (Amorim *et al.*, 2021; Mills *et al.*, 2009).

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.

O tratamento da candidemia (incluindo *C. auris*) com anidulafungina, como primeira escolha, prevê uma dose de ataque de 200mg, seguida de 100mg/dia. Em caso de refratariedade, indisponibilidade ou resistência, recomenda-se uma das formulações lipídicas de anfotericina B. Anfotericina B lipossomal em dose de 3mg/kg/dia, EV ou CLAB em dose de 5mg/kg/dia, EV. O tratamento deve ser mantido por 2 semanas após a negatização de hemoculturas seriadas e resolução dos sintomas atribuídos à candidemia. Havendo melhora clínica e negatização de hemoculturas (geralmente após 5 a 7 dias), sendo o isolado sensível a fluconazol, este triazólico pode ser utilizado para completar o tratamento (ANVISA, 2021).

O tratamento da CI/candidemia que será adotado para este estudo é o que está disposto a seguir (Amorim *et al.*, 2021):

- a. anidulafungina (200 mg/IV no dia 1 -D1-e 100 mg por dia/IV a partir de então) por uma semana, seguido de fluconazol 400 mg – 6mg/kg por dia)⁶ por via oral;
- b. complexo lipídico de anfotericina B (CLAB) em dose de 5mg/kg/dia, uma vez ao dia durante 2 semanas;
- c. ABD em dose de 0,5 a 1,0 mg/kg IV/ uma vez ao dia em infusão lenta, por quatro a seis horas, durante 2 semanas.

⁶ O fluconazol pode ser usado IV ou oralmente. A forma farmacêutica oral é indicada para pacientes não críticos (Mills *et al.*, 2009).

Utilizou-se o CLAB como terapia de resgate para a anidulafungina e o ABD (ANVISA, 2021), e o fluconazol para o CLAB (Ito e Hooshmand-Rad, 2005).

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 especificam as compras realizadas nos últimos 18 meses, correspondendo ao período: 08/07/2020 a 08/01/2022. O valor utilizado foi uma média ponderada dos valores pagos pelas quantidades adquiridas. O código da anidulafungina é BR0379002 (pó liófilo para injetável de 100 mg) e o do ABD BR0332888 para o pó liofilizado de 100mg, frasco-ampola e BR0268395 para o frasco-ampola de 50mg. O CLAB tem código BR0324358, 5 mg/mL, suspensão injetável, frasco com 20 mL, enquanto a apresentação de fluconazol frasco/bolsa com 100mL, 2mg/mL (BR0271116) e capsula de 100 mg (BR0267661) (R\$13,79).

Os valores dos procedimentos, exames e testes foram obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (Brasil, 2021c). Todos os recursos utilizados são valorados em reais. O tratamento intra-hospitalar considera o procedimento Tratamento de micoses⁷ (código 03.03.01.016-9) onde estão previstos, 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.

O número de consultas foi adaptado dos estudos internacionais (Auzinger *et al.*, 2015; Neoh *et al.*, 2011; Ou *et al.*, 2017). Todos os pacientes em UTI submeteram-se a testes de função renal, hepática, hemograma e exames de eletrólitos 2 a 3 vezes na semana.

A Tabela a seguir apresenta os custos dos procedimentos e tratamentos. 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.

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

Procedimentos/Medicamentos/Tratamentos Caso base	Custos (R\$) valores de 2021		
	Custo unitário ⁸	Custo diário	Fonte
<i>Tratamento primário - Dose de ataque</i>			
Anfotericina B desoxicolato (ABD) 50mg (1mg/kg/dia)	25,21	35,29	(Brasil, 2021b)
Anidulafungina 100mg pó liofilizado (200mg/dia)	259,49	518,98	(Brasil, 2021b)
Complexo lipídico de anfotericina B (CLAB) 5mg/mL frasco com 20mL	569,35	1.992,72	Área técnica
Fluconazol 2mg/mL (bolsa de 100mL) (800 mg/dia)	13,02	52,08	(Brasil, 2021b)
Fluconazol 100 mg cápsula	13,79	-	

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

⁸ A área técnica do SVS/MS forneceu o preço do CLAB 5mg/ml – 20mL, valor unitário de R\$569,35 em 07 de dezembro de 2021.

Procedimentos/Medicamentos/Tratamentos Caso base		Custos (R\$) valores de 2021	
Dose de Manutenção			
Anfotericina B desoxicolato (ABD) frasco-ampola 50mg	25,21	35,29	(Brasil, 2021b)
Anidulafungina 100mg/dia pó liofilizado (100mg/dia)	259,49	259,49	(Brasil, 2021b)
Complexo lipídico de anfotericina B (CLAB) 5mg/mL frasco com 20mL ⁹	569,35	1.992,72	SVS, 2022
Fluconazol 2mg/mL (bolsa de 100ml) (400 mg/dia)	13,02	26,04	(Brasil, 2021b)
Fluconazol 100 mg cápsula (400 mg/dia)	13,79	55,16	(Brasil, 2021b)
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)
Outros custos hospitalares	(% de uso)	Custo unitário	Fonte
Radiografia de tórax (PA+inspiração+expiração+lateral) (02.04.03.013-7)	100	14,32	(Brasil, 2021c)
Tomografia computadorizada de abdômen superior (02.06.03.001-0)	30	138,63	(Brasil, 2021c)
Campimetria computadorizada com gráfico (oftálmico) (02.11.06.003-8)	30	40,00	(Brasil, 2021c)
Ecocardiografia transtorácica (02.05.01.0003-2)	5	39,94	(Brasil, 2021c)
Teste de função renal			
Dosagem de creatinina (02.02.01.031-7)	100	1,85	(Brasil, 2021c)
Testes de função hepática			
Dosagem de bilirrubina total e frações (02.02.01.020-1)	100	2,01	
Dosagem de anticoagulante circulante (02.02.02.016-9)		4,11	(Brasil, 2021c)
Instalação de cateter duplo lúmen (03.09.06.001-0)	80 (em UTI)	112,48	(Brasil, 2021c)

Fonte: Elaboração própria. Legenda: IV-intravenoso. * Baseado em (Ou *et al.*, 2017). ** 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).

3.1.1.8 Eficácia

As estimativas da eficácia e taxas de mudança terapêutica e outros parâmetros do modelo encontram-se relacionados na tabela a seguir.

Tabela 2. Parâmetros do modelo da CI.

Variável	Probabilidade	Fonte
Eficácia absoluta do tratamento (%)*		
Anidulafungina	77,49	(Mills <i>et al.</i> , 2009)
Fluconazol	63	(Mills <i>et al.</i> , 2009)
ABD	65,4	(Mills <i>et al.</i> , 2009)
CLAB**	72,98	(Mills <i>et al.</i> , 2009)
Eficácia absoluta do tratamento medido pela mortalidade (%)		
Anidulafungina	20,75	(Mills <i>et al.</i> , 2009)
Fluconazol	28,44	(Mills <i>et al.</i> , 2009)
ABD	30,93	(Mills <i>et al.</i> , 2009)
CLAB**	39,99	(Mills <i>et al.</i> , 2009)

Variável	Probabilidade	Fonte
Mortalidade por todas as causas (Risco Relativo)		
Fluconazol versus ABD	0,88 (IC95%: 0,74-1,05)	(Mills <i>et al.</i> , 2009)
Anidulafungina versus ABD	1,01 (IC95% 0,84-1,20)	(Mills <i>et al.</i> , 2009)
Anidulafungina versus CLAB	1,01 (IC95% 0,84-1,20)	(Mills <i>et al.</i> , 2009)
Anidulafungina versus Fluconazol	0,73 (IC95% 0,48-1,10)	(Mills <i>et al.</i> , 2009)
Duração do tratamento IV para pacientes com sucesso no tratamento e sua sobrevivência (em dias)	14	(Reboli <i>et al.</i> , 2007)
Efeitos adversos mais importantes		
Probabilidade de nefrotoxicidade para ABD (%)	33,7	(Ou <i>et al.</i> , 2017)
Risco Relativo de nefrotoxicidade do fluconazol comparado com a das anfotericinas	0,22 (95%IC:0,15-0,32)	(Mills <i>et al.</i> , 2009)
Risco Relativo de nefrotoxicidade anidulafungina comparado com a das anfotericinas	0,31 (95%IC:0,17-0,57)	(Mills <i>et al.</i> , 2009)
Tempo médio da terapia		
Duração do tempo de hospitalização adicional (dias)	7 (95%IC:5,7-8,4)	(Yang, Z. T. <i>et al.</i> , 2014)
Tempo necessário para determinar falha clínica (dias)	5	(Ou <i>et al.</i> , 2017)
Tempo de seguimento (em semanas)	6	(Ou <i>et al.</i> , 2017)
Duração do tempo de hospitalização em UTI (dias) ^a		
Sucesso e depois sobreviver	7	(Ou <i>et al.</i> , 2017)
Sucesso e depois morrer	7	(Ou <i>et al.</i> , 2017)
Fracasso e depois sobreviver	14	(Ou <i>et al.</i> , 2017)
Fracasso e depois morrer	14	(Ou <i>et al.</i> , 2017)
Sucesso e depois sobreviver	23	(Ou <i>et al.</i> , 2017)
Sucesso e depois morrer	23	(Ou <i>et al.</i> , 2017)
Fracasso e depois sobreviver	23	(Ou <i>et al.</i> , 2017)
Fracasso e depois morrer	23	(Ou <i>et al.</i> , 2017)

Fonte: UTI= Unidade de Terapia Intensiva; IC=intervalo de confiança. * A eficácia absoluta do tratamento e a probabilidade de cada tratamento ser o melhor na análise de comparações de tratamentos mistos usando os dados de resposta dos estudos de infecção confirmada. ** Aproximação do AB Lipossomal

3.1.1.9 Pressupostos

O modelo incluiu probabilidades de resultados, taxas de mortalidade, porcentagem de pacientes que mudaram de terapia, duração da terapia alterada, as razões para a falha no tratamento e tempo médio para falha ou morte para os braços do estudo (Andes *et al.*, 2012; Mills *et al.*, 2009; Neoh *et al.*, 2011; Ou *et al.*, 2017). As doses e posologia, a duração das terapias antifúngicas iniciais estão de acordo com o PTC e estudos internacionais. (Amorim *et al.*, 2021; Andes *et al.*, 2012; Auzinger *et al.*, 2015; Neoh *et al.*, 2011; Ou *et al.*, 2017; Pappas *et al.*, 2016).

Todos os gastos foram cobertos pelo SUS; os pacientes permaneceram internados ao longo de todo o período do estudo e considerou-se que a terapia antifúngica falha apenas uma única vez (se os pacientes trocaram de terapia após falha da terapia inicial, a terapia alternativa foi considerada como sucesso) (Neoh *et al.*, 2011). Na ausência de dado, assumiu-se que a eficácia do CLAB era semelhante à da anfotericina lipossomal (Ito e Hooshmand-Rad, 2005; Leenders *et al.*, 1998; Wade *et al.*, 2013).

3.1.1.10 Modelo econômico

Um modelo analítico de decisão foi desenvolvido para análise econômica do tratamento primário para CI ou candidemia, em pacientes com 16 anos de idade ou mais que tiveram candidíase (definida como pelo menos uma

hemocultura positiva) ou outras formas de CI (definida como uma cultura positiva obtida de um local estéril empregando-se na farmacoterapêutica os seguintes medicamentos: (a) anidulafungina; (b) fluconazol, (c) CLAB e (d) ABD. Para o desenvolvimento do modelo foi utilizado o software Excel.

A **Figura 1** apresenta uma árvore de decisão para o tratamento da CI/candidemia. As probabilidades foram obtidas a partir do estudo de Reboli e colaboradores (2002) e Mills e colaboradores (2009).

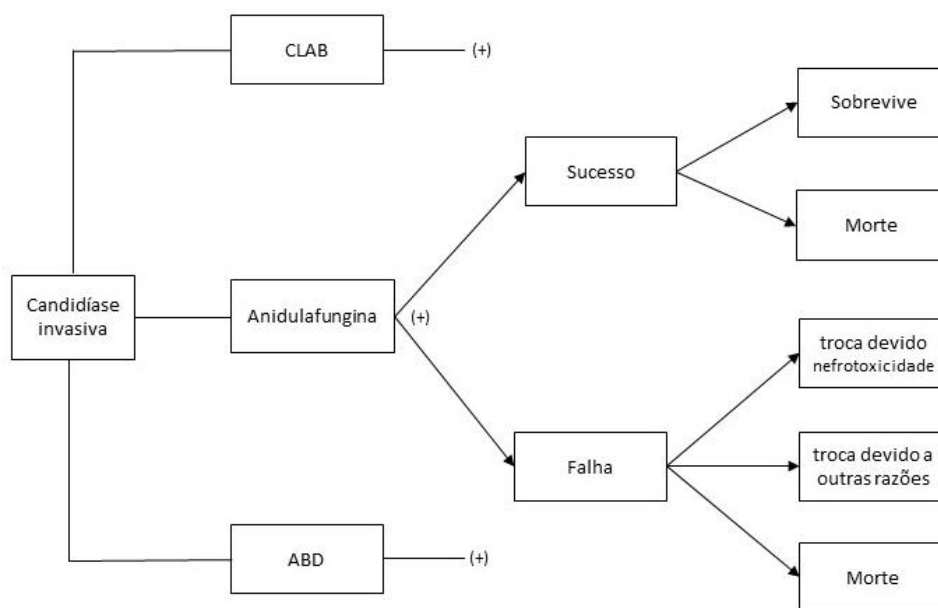


Figura 1. Árvore de decisão para o tratamento farmacoterapêutico da CI/candidemia

Fonte: Adaptado de Auzinger et al. 2015. Legenda: CLAB: Complexo Lipídico de Anfotericina B, ABD: Anfotericina B desoxicolato; (+): caminho do tratamento

Um indivíduo cujo tratamento IV foi bem-sucedido, teve duração de 14 dias. Em caso de falha, sua terapêutica é alterada de acordo com o esquema da terapia inicial. Para a anidulafungina e ABD, o CLAB é usado no resgate, enquanto para o CLAB utilizou-se o fluconazol como resgate. Para os indivíduos que experimentaram falha clínica e foram alterados para outro tipo de tratamento, se presume que a infecção seja eliminada imediatamente, receberam mais 14 dias de tratamento de segunda linha e foram acompanhados por 6 semanas ou até a morte.

3.1.1.11 Análise de custo-efetividade

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada por meio da razão entre a diferença dos custos médicos diretos e de aquisição de medicamentos e a efetividade pela diferença da taxa de resposta absoluta medida pelo sucesso do tratamento e pela sobrevivência. Em ambas as alternativas, conforme pode ser visto nas tabelas abaixo, o uso de CLAB é uma estratégia dominada, enquanto a da anidulafungina apresenta uma melhor relação de custo efetividade.

Tabela 3. Razão de custo incremental das estratégias do tratamento de acordo com a taxa de resposta absoluta medida pelo sucesso do tratamento

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (TRBS)	Δ Efetividade	RCEI (R\$/ TRBS)
ABD	11.299,51		0,654		17.277,54
Anidulafungina	11.400,11	100,61	0,7749	0,12	832,14
CLAB	16.379,29	4.979,17	0,7298	0,05	Dominado

Fonte: elaboração própria

Tabela 4. Razão de custo incremental das estratégias do tratamento de acordo com a taxa de resposta absoluta medida pela sobrevida.

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (TRBS)	Δ Efetividade	RCEI (R\$/ TRBS)
ABD	11.299,51		0,6907		16.359,50
Anidulafungina	11.400,11	100,61	0,7925	0,10	988,26
CLAB	16.379,29	4.979,17	0,6001	0,19	Dominado

Fonte: elaboração própria

3.1.1.12 Análise de sensibilidade

As incertezas do modelo foram analisadas através de análise de sensibilidade univariada determinística para a uma variação de 10% na taxa de resposta absoluta e na probabilidade da realização de diálise nos pacientes com nefrotoxicidade. Para este efeito adverso, também se variou taxa para 50% no uso do ABD (Pappas *et al.*, 2016). Nessas condições, o ABD passa a ser dominado pela anidulafungina no aumento da taxa de resposta, na diminuição do número de pacientes que necessitam diálise e no aumento da probabilidade da maior taxa de pacientes que desenvolvem nefrotoxicidade. As outras situações não mudam a melhor relação da razão de custo efetividade da anidulafungina, conforme pode ser visto na tabela abaixo.

Tabela 5. Análise determinística univariada

Medicamento	Variável basal	Resultado	RCEI
Taxa de resposta absoluta sucesso terapêutico			
<i>Anidulafungina</i>	0,69741	12.185,39	7.327,39
	0,7749	11.400,11	832,14
	0,85239	10.614,84	ABD dominado
ABD	0,5886	12.179,46	18.623,03
	0,654	11.299,51	17.277,54
	0,7194	10.419,55	15.932,04
Probabilidade de Diálise			
<i>Anidulafungina</i>	0,27234	11.229,90	ABD dominado
	0,3026	11.400,11	832,14
	0,33286	11.632,18	2.751,58
ABD	0,27234	10.750,43	16.437,97
	0,3026	11.299,51	17.277,54
	0,33286	12.048,09	ABD dominado
Probabilidade de pacientes com efeito adverso desenvolverem nefrotoxicidade			
ABD	50%	11.892,68	ABD dominado
Taxa de resposta absoluta sobrevida			

Anidulafungina	0,813	820,93
	0,793	988,26
	0,772	1.241,27
ABD	0,722	15.658,31
	0,691	16.359,50
	0,660	17.126,44

Fonte: Elaboração própria

4. 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 (Chandrsekhar, 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. Além disso, como o CLAB não é utilizado como medicamento de primeira linha, não existem dados sobre a melhor terapia de resgate. 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 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, H. *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.

5. REFERÊNCIAS

- AMORIM, F. F. *et al.* **Parecer Técnico Científico. Anidulafungina versus anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídica) para pessoas com candidíase invasiva.** Brasília – DF: [s.n.].
- ANDES, D. R. *et al.* Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: A patient-level quantitative review of randomized trials. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 8, p. 1110–1122, 2012.
- ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA N° 04/2021 Orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19 – 14.06.2021.** [s.l: s.n.].
- AUZINGER, G. *et al.* Cost-effectiveness analysis of anidulafungin for the treatment of candidaemia and other forms of invasive candidiasis. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 1–8, 2015.
- BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil.** 2ª edição ed. Brasília: [s.n.].
- _____. **Ministerio da Saúde - Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos estratégicos. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde.** 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, 2014.
- _____. **Ministério da Saúde. Candidíase sistêmica.** Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/candidiase-sistemica-1>>. Acesso em: 30 nov. 2021a.
- _____. **Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde.** Disponível em: <<http://bps.saude.gov.br/login.jsf>>. Acesso em: 15 dez. 2021b.
- _____. **Ministério da Saúde - DATASUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.** Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/publicados/consultar>>. Acesso em: 18 dez. 2021c.
- CDC. **Center for Disease Control and Prevention. Statistics | Invasive Candidiasis | Candidiasis | Types of Diseases | Fungal Diseases |.** Disponível em: <<https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/invasive/statistics.html>>. Acesso em: 18 jan. 2022.
- 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.
- COLOMBO, A. L. *et al.* Epidemiology of candidemia in Brazil: A nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 8, p. 2816–2823, 2006.
- 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.
- GRAU, S. *et al.* Cost-effectiveness of three echinocandins and fluconazole in the treatment of candidemia and/or invasive candidiasis in nonneutropenic adult patients. **ClinicoEconomics and Outcomes Research**, v. 7, p. 527–535, 2015.
- HAMILL, R. J. Amphotericin B formulations: A comparative review of efficacy and toxicity. **Drugs**, v. 73, n. 9, p. 919–934, 2013.
- 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.

ITO, J. I.; HOOSHMAND-RAD, R. Treatment of Candida Infections with Amphotericin B Lipid Complex. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, n. Supplement_6, p. S384–S391, 1 maio 2005.

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.

MARTIN-LOECHES, I. *et al.* ESICM_ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients _ Enhanced Reader.pdf. **Intensive Care Med**, v. 45, p. 789–805, 2019.

MILLS, E. J. *et al.* Antifungal treatment for invasive Candida infections: A mixed treatment comparison meta-analysis. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 8, p. 1–11, 2009.

NEOH, C. F. *et al.* Cost-effectiveness analysis of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of invasive candidiasis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 8, p. 1906–1915, 2011.

OU, H. T. *et al.* Pharmacoeconomic analysis of antifungal therapy for primary treatment of invasive candidiasis caused by Candida albicans and non-albicans Candida species. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 1–9, 2017.

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, 1 maio 2005.

PAPPAS, P. G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 4, p. e1–e50, 15 fev. 2016.

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.

REBOLI, A. C. *et al.* Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 24, p. 2472–2482, 2007.

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.

WADE, R. L. *et al.* Nephrotoxicity and other adverse events among inpatients receiving liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 76, n. 3, p. 361–367, 2013.

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.

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.

YANG, Z. T. *et al.* Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial Candida spp. bloodstream infection in Shanghai. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 1–10, 2014.

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Anidulafungina *versus* anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para pessoas com candidíase invasiva

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à análise de impacto orçamentário da anidulafungina para o tratamento de pacientes acometidos por candidíase invasiva (CI) ou candidemia.

Demandada pela da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), a presente análise tem como objetivo avaliar o impacto orçamentário, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Os estudos que compõem 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.

6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A avaliação do impacto orçamentário (AIO) foi realizada comparando-se uso do anidulafungina com a anfotericina B desoxicolato (ABD), em pacientes com CI ou candidemia, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1. MÉTODO

Não existem fortes evidências sobre a incidência da infecção por candidíase no Brasil. De acordo com o Ministério da Saúde, o seu valor pode ser de 2,49 casos por 1.000 internações. Isto corresponderia a uma incidência de 2 a 15 casos por 100.000 habitantes, a encontrada nos EUA e na Europa (Brasil, 2021a).

Para estimativa do impacto orçamentário, empregou-se o método da demanda aferida. Os custos, bem como as probabilidades de ocorrência de candidíase, morte e sobrevivência, assumidas nesse impacto orçamentário foram àqueles adotados na avaliação econômica.

6.1.1. 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 (Brasil, 2012).

6.1.2. Horizonte temporal

Não se adotou um horizonte temporal devido o cálculo estar relacionado ao número de internações (por 1.000 internações).

6.1.3. Custo de tratamento

Os custos foram os apresentados na avaliação econômica de custo-efetividade. Os valores utilizados na avaliação do impacto orçamentário foram: custo do anidulafungina – R\$ 11.400,11; e custo do tratamento ABD – R\$11.299,51.

6.1.4. População

A incidência a Candidíase nos EUA é de 9 casos por 100.000 habitantes (Brasil, 2021a). Utilizando-se as estimativas do Ministério da Saúde (Brasil, 2021a), no Brasil esse valor estaria entre 18 e 135 casos por 100.000 habitantes. Os cálculos a seguir serão feitos para o menor índice.

6.2. RESULTADOS

A diferença de custo do uso da anidulafungina e do ABD é de R\$ 100,61. O custo adicional para tratar toda a demanda em cinco anos com anidulafungina, medicamento com melhor relação de custo efetividade estaria em torno de vinte milhões de reais (tabela 1).

Tabela 1. Impacto orçamentário do uso do anidulafungina *versus* ABD.

Ano	População Brasil	Casos CI	Custo adicional anidulafungina / ABD
2022	214.828.540	38.669	3.890.316,19
2023	216.284.269	38.931	3.916.677,90
2024	217.684.462	39.183	3.942.033,90
2025	219.029.093	39.425	3.966.383,74
2026	220.316.530	39.657	3.989.697,85
Total			19.705.109,58

Fonte: elaboração própria. Legenda: CI: candidíase invasiva

6.2.1. Análise de sensibilidade

Como o ABD mostrou-se com uma estratégia dominada em determinadas situações de variação dos parâmetros, também se estimou como ficaria o impacto orçamentário nessas situações. A economia de recursos a favor da anidulafungina variou de 80 milhões com aumento do uso da diálise a 150 milhões de reais para diminuição da taxa absoluta de resposta do ABD em cinco anos.

Tabela 2. Análise de sensibilidade da variação da taxa de resposta absoluta e da probabilidade da existência de nefrotoxicidade e do uso de diálise.

Ano	Taxa de resposta	Nefrotoxicidade	Diálise
2022	- 26.475.625,75	- 30.136.811,19	- 16.083.149,26
2023	- 26.655.030,85	- 30.341.025,35	- 16.192.132,48
2024	- 26.827.591,66	- 30.537.448,75	- 16.296.958,00
2025	- 26.993.304,96	- 30.726.077,74	- 16.397.623,87
2026	- 27.151.969,63	- 30.906.683,38	- 16.494.007,90
Total	- 134.103.522,84	- 152.648.046,41	- 81.463.871,51

Fonte: elaboração própria.

Para uma demanda de 135 casos por 100.000 habitantes, o impacto orçamentário do uso da anidulafungina seria de aproximadamente 148 milhões de reais em cinco anos. Por sua vez, se as mudanças de parâmetros acima ocorressem a economia poderia chegar a valores maiores que um bilhão de reais.

6.3. 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. Candidíase sistêmica**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/candidiase-sistemica-1>>. Acesso em: 30 nov. 2021a.

