

**INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Voriconazol 200mg tableta
Institución que lo solicita	Seguro Social de Salud – ESSALUD
Indicación específica:	Aspergillosis invasiva
Número de casos anuales:	200030 casos
Motivo de la solicitud	<u>Criterios fundamentales</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante <u>Criterios complementarios</u> No específica

Medicamento solicitado:	Voriconazol 200mg tableta Voriconazol 200mg inyectable
Institución que lo solicita	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN
Indicación específica:	Terapia empírica de aspergillosis invasoras en pacientes neutropénicos
Número de casos anuales:	300 casos
Motivo de la solicitud	<u>Criterios fundamentales</u> Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a la(s) alternativa(s) del Petitorio Nacional: Amfotericina B (como deoxicolato sódico) <u>Criterios complementarios</u> Conveniencia: Rápida acción, indicación en pacientes neutropénicos, recomendación de aspergillosis invasiva (AI) de las guías internacionales para el tratamiento de aspergillosis invasora; y conveniente para el tratamiento en pacientes ambulatorios. Disponibilidad: Producto disponible de manera continua.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Voriconazol
Formulación propuesta para inclusión	Voriconazol 200mg tableta Voriconazol 200mg inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	Voriconazol 200mg tableta: 04 Registros Sanitarios vigentes Voriconazol 200mg inyectable: 02 Registros Sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME²:	Amfotericina B (como deoxicolato sódico) 50mg inyectable Itraconazol 100mg tableta

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso noviembre 2017.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso noviembre 2017.

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes neutropénicos diagnosticados con aspergilosis invasiva confirmada o probable será más efectiva el voriconazol que la amfotericina B deoxicolato como tratamiento de primera línea?

P	Pacientes neutropénicos diagnosticado con aspergilosis invasiva confirmado o probable
I	Voriconazol
C	Amfotericina B deoxicolato, itraconazol
O	Muerte Respuesta de la terapia Eventos adversos

¿En pacientes neutropénicos con terapia empírica para aspergilosis invasiva el voriconazol será más efectivo que la amfotericina B deoxicolato?

P	Pacientes neutropénicos con terapia empírica para aspergilosis invasiva
I	Voriconazol
C	Amfotericina B deoxicolato
O	Muerte Respuesta de la terapia Eventos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta octubre del 2017

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

A. Terapia para aspergilosis invasiva con diagnóstico confirmado o probable

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
PubMed	(((((("Neutropenia"[Mesh]) AND ((("Azoles"[Mesh]) AND "Amphotericin B"[Mesh])) AND fungal)) OR (((("Itraconazole"[Mesh]) OR "Amphotericin B"[Mesh])) AND "Voriconazole"[Mesh]) AND ((("Aspergillosis"[Mesh]) OR "invasive aspergillosis")) OR ((("Azoles"[Mesh]) AND "Amphotericin B"[Mesh]) AND ((("Aspergillosis"[Mesh]) OR "invasive aspergillosis")))) Filters: Clinical Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews	78 estudios Se seleccionaron 01 revisión sistemática 03 ensayos clínicos

B. Terapia empírica de aspergilosis invasiva

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
PubMed	((((((((((("Voriconazole"[Mesh]) AND "Antifungal Agents"[Mesh])) AND ("EMPIRICAL THERAPY") OR "empiric therapy")) OR (((fungal) AND ("EMPIRICAL THERAPY") OR "empiric therapy")) AND "Voriconazole"[Mesh])) OR (((("Amphotericin B"[Mesh]) AND "Voriconazole"[Mesh]) AND neutropenic) OR ((("Voriconazole"[Mesh]) AND "Aspergillus"[Mesh])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])))) OR ((("EMPIRICAL ANTIFUNGAL THERAPY") AND "Voriconazole"[Mesh])	27 estudios De los cuales no se seleccionaron ningún estudio

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La aspergilosis invasora es la condición clínica en la cual hay un proceso infeccioso causado por *Aspergillus* y que a partir de una puerta de entrada (sitio de inoculación) genera enfermedad en algún órgano o sistema. Es una micosis oportunista que afecta casi exclusivamente a pacientes inmunosuprimidos con neutropenia prolongada, como prototipo de estos se mencionan los pacientes con quimioterapia citotóxica, enfermedad injerto contra huésped o alteración de la función fagocítica entre estas entidades como la enfermedad granulomatosa crónica y tratamiento inmunosupresor o uso de corticosteroides.⁴ Las infecciones por *Candida* han sido la causa principal de las infecciones fúngicas invasivas, mientras que la epidemiología actual desplaza hacia las

⁴ Guía Práctica clínica. Diagnóstico de Aspergilosis invasora en pacientes menores de 18 años de edad. México: Secretaría de Salud; 2013. Disponible en <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-640-13/ER.pdf>

infecciones por mohos que incluye a la *Aspergillus fumigatus* que representa alrededor de la mitad de las especies aisladas seguida de *A. flavus*, *niger* y *terreus*⁵.

Por lo general, la forma invasora ocasiona una enfermedad con localización pulmonar, sinusal, cerebral o cutánea. Rara vez causa endocarditis, osteomielitis o meningitis, infección ocular, orbitaria y esofagitis. El signo distintivo de la aspergilosis invasora es la angioinvasión, con la consiguiente trombosis, diseminación a otros órganos y en ocasión erosión en la pared vascular con hemorragia catastrófica, potencialmente fatal. La forma invasora incluye las infecciones de las vías respiratorias inferiores, senos paranasales y piel como sitio de entrada⁶. La aspergilosis invasiva (AI) por lo general se clasifica como aguda (<1 mes antes del diagnóstico de la enfermedad), subaguda (>1 mes antes del diagnóstico de la enfermedad) o crónicas (>3 meses antes del diagnóstico de la enfermedad)⁷.

Se estima que la aspergilosis pulmonar crónica (APC) afecta a más de 3 millones de personas en todo el mundo, de los cuales aproximadamente 1.2 millones han tenido tuberculosis⁸.

Asimismo, se estima que más de 200000 personas desarrollan aspergilosis aguda invasiva anualmente. La enfermedad es común en personas con leucemia aguda aquellos que tienen un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y otros receptores de trasplantes. Con menos frecuencia, la aspergilosis invasiva ocurre en personas que reciben corticosteroides por muchas razones incluida la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (> 1.2% de las admisiones al hospital), el cáncer de pulmón y los trastornos autoinmunes (como lupus eritematoso sistémico). Otros factores de riesgo importantes incluyen cuidados intensivos médicos, insuficiencia hepática y quemaduras graves⁹.

Hasta el año 2000, la amfotericina B deoxicolato fue la terapia gold estándar para aspergilosis invasiva; sin embargo, en el año 2002 fue reemplazado por el voriconazol. Asimismo, también existen otros tratamientos alternativos como la amfotericina B liposomal, complejo lipídico de amfotericina, amfotericina B deoxicolato e itraconazol, caspofungina y posaconazol¹⁰.

La terapia antifúngica empírica es iniciada después de ≥ 4 días de terapia empírica de antibióticos en pacientes con neutropenia y fiebre que se han mantenido febriles o han recaído. En esta situación se prefiere cambiar de fluconazol a amfotericina B para ampliar el espectro antifúngico e incluir a los mohos como *Aspergillus*. En la terapia empírica antifúngica la amfotericina B liposomal (L-AMB) demostró ser más seguro y de similar eficacia que amfotericina B convencional. Las presentaciones de amfotericina B son considerados *categoría 2B*.¹¹

⁵ Auberger J, Russ G, Greil R, Egle A. Treatment of invasive aspergillosis in cancer patients. Memo. 2011; 4: 1 -8

⁶ Guía Práctica clínica. Diagnóstico de Aspergilosis invasora en pacientes menores de 18 años de edad. México: Secretaría de Salud; 2013. Disponible en <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-640-13/ER.pdf>

⁷ Thursky K, Playford E, Seymour J, Sorrell T, Ellis D, Shaw D, et al. Recommendations for the treatment of established fungal infections. Internal Medicine Journal [serial on the Internet]. (2008, June), [cited March 4, 2016]; 38(6b): 496-520. Available from: MEDLINE Complete.

⁸ Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017. Fecha de acceso 23 de octubre de 2017. Disponible en http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/en/

⁹ Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017. Fecha de acceso 23 de octubre de 2017. Disponible en http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/en/

¹⁰ Auberger J, Russ G, Greil R, Egle A. Treatment of invasive aspergillosis in cancer patients. magazine of european medical oncology (memo) (2011) 4: 266. <https://doi.org/10.1007/s12254-011-0304-1>

¹¹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice guidelines in oncology. Prevention and treatment of cancer related infections. Version 2.2016

V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO¹²

a. Farmacodinamia

Voriconazol es un antifúngico cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la 14- α -esterol desmetilación dependiente del citocromo P450, una etapa esencial en la biosíntesis fúngica del ergosterol. Muestra un amplio espectro de actividad *in vitro*, con actividad antifúngica frente a especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y una actividad fungicida frente a todas las especies estudiadas de *Aspergillus*. Además, voriconazol muestra actividad fungicida *in vitro* frente a patógenos fúngicos emergentes, incluyendo *Scedosporium* o *Fusarium*, de sensibilidad limitada a los fármacos antifúngicos existentes.

b. Farmacocinética

Absorción: Tras su administración por vía oral se absorbe rápidamente en ayunas, llegando a la concentración máxima (C_{max}) en 2 horas. La biodisponibilidad oral es del 96%. Las comidas ricas en grasas interfieren en la absorción del voriconazol disminuyendo la C_{max} y el área bajo la curva (34% y 24% respectivamente).

Distribución: El volumen de distribución es de 4,6L/Kg distribuyéndose de forma importante a los líquidos corporales (también en líquido cefalorraquídeo) y a los tejidos. Su unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 58%.

Metabolismo: Se metaboliza en el hígado, a través del sistema del citocromo P-450, por lo que deben considerarse algunas interacciones potenciales con otros fármacos que comparten su misma vía metabólica.

Eliminación: Se elimina por metabolismo hepático y menos de un 2% de la dosis excretada por orina corresponde al fármaco inalterado. La mayor parte del fármaco (>94%) se excreta durante las primeras 96h tras administración oral e intravenosa. El t_{1/2} de eliminación es de 6 horas y es dosis-dependiente.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (niveles de creatinina sérica > 2,5mg/dL), se produce acumulación del excipiente intravenoso, SBECD. Se deberá administrar voriconazol por vía oral a estos pacientes, a menos que una valoración del riesgo-beneficio en estos pacientes justifique el uso de voriconazol por vía intravenosa.

En insuficiencia hepática se recomienda utilizar las pautas normales de dosis de carga; sin embargo, reducir a la mitad la dosis de mantenimiento en los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (Child Pugh A y B), y en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Child-Pugh C) no ha sido estudiado.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

Dynamed¹³

Dynamed en pacientes con aspergilosis invasiva e inmunodeprimidos con diagnóstico probable de aspergilosis invasiva recomienda como terapia antifúngica de primera línea

¹² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. (Voriconazol inyectable). [Fecha de consulta: octubre del 2017]. Disponible: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

¹³ Invasive aspergillosis. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. Disponible: <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/delivery/printcitation?expand=&viewtype=standalone&vid>

al voriconazol (*ATS grado A-I; IDSA grado A-I*) y cuando la clínica sea estable cambiar a voriconazol oral. En cuanto a la primera opción de tratamiento de primera línea es la amfotericina B liposomal (*ATS grado A-I; IDSA grado A-I*). La amfotericina B liposomal parece ser tan eficaz como la amfotericina B convencional pero está asociado a una menor toxicidad (*ATS grado A-II (nivel de evidencia 2 [nivel medio])*); así mismo, si el paciente se encuentra clínicamente estable cambiar a voriconazol o itraconazol.

UpToDate¹⁴

UpToDate señala para el tratamiento y prevención de aspergilosis invasiva lo siguiente:

El voriconazol debe incluirse en el régimen antifúngico en casi todos los pacientes con aspergilosis invasiva basándose en los datos de eficacia que provienen del Estudio Global Comparativo de Aspergilosis, siendo éste un ensayo aleatorizado internacional multicéntrico abierto que comparó voriconazol con amfotericina B deoxicolato como terapia inicial en 277 pacientes con aspergilosis invasora confirmada o probable.

En cuanto al itraconazol, no consideran como agente de primera línea para el tratamiento de la aspergilosis invasiva, y no debe usarse en pacientes inmunocomprometidos con enfermedad invasiva. El itraconazol oral se ha utilizado en pacientes seleccionados con inmunosupresión leve e infección por *Aspergillus* que no peligran la vida o en pacientes que ya habían sido estabilizados con amfotericina B. Otros inconvenientes del itraconazol es su baja biodisponibilidad e interacciones medicamentosas.

Asimismo, la administración de amfotericina B deoxicolato en pacientes con aspergilosis se ha asociado con nefrotoxicidad grave y los resultados del tratamiento han sido deficientes. Las opciones menos tóxicas cuando están disponibles son el voriconazol o una formulación lipídica de amfotericina B.

BestPractice¹⁵

En pacientes con sospecha de aspergilosis invasiva, señala el uso de las formulaciones lipídicas de amfotericina B o una equinocandina (*Evidencia A*); y en terapia empírica el no uso de voriconazol.

En el tratamiento de la aspergilosis invasiva confirmada/probable, el fármaco de elección es el voriconazol (*Evidencia B*), y el medicamento alternativo es una formulación lipídica de amfotericina B (*Evidencia B*). Se considera como opciones secundarias a la caspofungina o micafungina.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

EEUU (2016)¹⁶

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), en su guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de Aspergilosis considera las siguientes recomendaciones para las diversas presentaciones clínicas de la aspergilosis invasiva:

¹⁴ Kauffman C. Treatment and prevention of invasive aspergillosis. UpToDate® (version 35.0). [Internet]. [Fecha de consulta: octubre del 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹⁵ BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Aspergillosis. [actualizada el 30/08/2016; consultado el 23/10/17]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/425/treatment/details.html>

¹⁶ Patterson T, Thompson G, Denning D, Fishman J, Hadley S, Bennett J, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication Of The Infectious Diseases Society Of America [serial on the Internet]. (2016, Aug 15), [cited October 24, 2017]; 63(4): e1-e60. Available from: MEDLINE Complete.

- Tratamiento primario con voriconazol (*recomendación fuerte, evidencia de calidad alta*).
- Las terapias alternativas incluyen AmB liposomal (*recomendación fuerte; evidencia de calidad moderada*), isovuconazol (*recomendación fuerte; evidencia de calidad moderada*), u otras formulaciones lipídicas de AmB (*recomendación débil y evidencia de baja calidad*).
- No se recomienda la terapia primaria con una equinocandina (*recomendación fuerte y evidencia de calidad moderada*). Las equinocandinas (micafungina o caspofungina) pueden usarse en entornos en los que los antifúngicos azólicos y polienos están contraindicados (*recomendación débil, evidencia de calidad moderada*).

En la siguiente Tabla se resume las siguientes recomendaciones:

Condition	Therapy		Comments
	Primary	Alternative	
Invasive syndromes of <i>Aspergillus</i>			
IPA	Voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 d, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral therapy can be used at 200-300 mg every 12 h or weight-based dosing on a mg/kg basis); see text for pediatric dosing	Primary: Liposomal AmB (3-5 mg/kg/day IV), isavuconazole 200 mg every 8 h for 6 doses, then 200 mg daily Salvage: ABLC (5 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg/day IV x 1, then 50 mg/day IV thereafter), micafungin (100-150 mg/day IV), posaconazole (oral suspension: 200 mg TID; tablet: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily, IV: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily, itraconazole suspension (200 mg PO every 12 h)	Primary combination therapy is not routinely recommended; addition of another agent or switch to another drug class for salvage therapy may be considered in individual patients; dosage in pediatric patients for voriconazole and for caspofungin is different than that of adults; limited clinical experience is reported with amiflutungin; dosage of posaconazole in pediatric patients has not been defined
Invasive sinus aspergillosis	Similar to IPA	Similar to IPA	Surgical debridement as an adjunct to medical therapy
Tracheobronchial aspergillosis	Similar to IPA	Adjunctive inhaled AmB may be useful	Similar to IPA
Aspergillosis of the CNS	Similar to IPA	Similar to IPA Surgical resection may be beneficial in selected cases	This infection is associated with the highest mortality among all of the different patterns of IA; drug interactions with anticonvulsant therapy
<i>Aspergillus</i> infections of the heart (endocarditis, pericarditis, and myocarditis)	Similar to IPA	Similar to IPA	Endocardial lesions caused by <i>Aspergillus</i> species require surgical resection; <i>Aspergillus</i> pericarditis usually requires pericardiectomy
<i>Aspergillus</i> osteomyelitis and septic arthritis	Similar to IPA	Similar to IPA	Surgical resection of devitalized bone and cartilage is important for curative intent
<i>Aspergillus</i> infections of the eye (endophthalmitis and keratitis)	Systemic IV or oral voriconazole plus intravitreal AmB or voriconazole indicated with partial vitrectomy	Similar to invasive pulmonary aspergillosis; limited data with echinocandins and poor ocular penetration by this class	Systemic therapy may be beneficial in management of <i>Aspergillus</i> endophthalmitis; ophthalmologic intervention and management is recommended for all forms of ocular infection; topical therapy for keratitis is indicated
Cutaneous aspergillosis	Similar to IPA	Similar to IPA	Surgical resection is indicated where feasible
<i>Aspergillus</i> peritonitis	Similar to IPA	Similar to IPA	Removal of peritoneal dialysis catheter is essential
Empiric and preemptive antifungal therapy	For empiric antifungal therapy, Liposomal AmB (3 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg day 1 IV and 50 mg/day IV thereafter), micafungin (100 mg daily), voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 day, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral therapy can be used at 200-300 mg every 12 h or 3-4 mg/kg q 12 h)	Similar to IPA	Preemptive therapy is a logical extension of empiric antifungal therapy in defining a high-risk population with evidence of invasive fungal infection (eg, pulmonary infiltrate or positive GM assay result)
Prophylaxis against IA	Posaconazole: Oral suspension: 200 mg TID Tablet: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily IV: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily	Voriconazole (200 mg PO BID), itraconazole suspension (200 mg PO every 12 h; micafungin (60-100 mg/day), caspofungin (50 mg/day)	Efficacy of posaconazole prophylaxis demonstrated in high-risk patients (patients with GVHD and neutropenic patients with AML or MDS)

EE.UU (2016)¹⁷

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN), en su guía de prevención y tratamiento de infecciones relacionadas al cáncer indica los siguientes tratamientos:

1. Terapia empírica antifúngica para fiebre neutropénica persistente

- El fluconazol se ha utilizado con éxito como terapia empírica para fiebre neutropénica en pacientes que no reciben profilaxis, pero está limitado por falta de actividad contra el moho.
- El voriconazol se comparó con L-AMB en un estudio abierto, aleatorizado en la terapia empírica antifúngica (N = 837 pacientes, 72% con neoplasias malignas hematológicas). Las tasas de éxito globales para prevenir la invasión de las infecciones fúngicas fueron 26% con voriconazol y 31% con L-AMB. El voriconazol empírico se asoció con menos avances de infección de hongos (1.9% vs. 5.0%; p=0.02), en pacientes de alto riesgo (leucemia aguda recurrente y alotrasplante de HCT). Debido a que no demostraron la no inferioridad de voriconazol versus L-AMB basado en criterios pre-especificado, voriconazol no recibió la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para su uso como terapia empírica. El voriconazol es una opción (categoría 2B) para terapia empírica en pacientes con alto riesgo de infección por moho invasivo.

2. Aspergilosis invasiva

- La guía NCCN recomienda voriconazol (categoría 1) como terapia primaria para la aspergilosis invasiva.
- Las formulaciones lipídicas de amfotericina B tienen una eficacia comparable y una toxicidad renal reducida comparable a la amfotericina B convencional.

ARABIA SAUDITA (2014)¹⁸

En la "*Clinical practice guidelines for the treatment of invasive Aspergillus infections in adults in the Middle East región*"; se recomienda voriconazol como terapia de primera línea en la mayoría de las condiciones, seguida de otros antifúngicos que han demostrado una mayor eficacia que amfotericina B deoxicolato.

En la región del Medio Oriente, el tratamiento de aspergilosis invasiva (IA) a menudo está determinado por presiones económicas. Como resultado, muchos hospitales del sector público pueden usar AMB-D o itraconazol debido a los recursos limitados y el acceso limitado a antifúngicos más costosos. Se recomienda realizar pruebas periódicas de las funciones hepática y renal para controlar la toxicidad antifúngica.

En la siguiente Tabla se muestra el tratamiento de aspergilosis en las diferentes condiciones:

¹⁷ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice guidelines in oncology. Prevention and treatment of cancer related infections. Version 2.2016

¹⁸ Al-Abdely H, Alothman A, Salman J, Al-Musawi T, Almaslamani M, Yared N, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of invasive Aspergillus infections in adults in the Middle East region: Expert panel recommendations. Journal Of Infection And Public Health [serial on the Internet]. (2014, Feb), [cited February 8, 2016]; 7(1): 20-31. Available from: MEDLINE Complete

Table 3 Disease-specific guidelines.

Condition	Primary therapy	Alternative therapy
Invasive pulmonary aspergillosis	Voriconazole (A)	LFAB (B) Caspofungin (B) Micafungin (B) Posaconazole (B) Itraconazole (B) Anidulafungin (C)
Tracheobronchial aspergillosis	Voriconazole (B)	LFAB (C)
Invasive sinus aspergillosis ^a	Voriconazole (C)	Posaconazole (C) LFAB (C)
CNPA (subacute invasive pulmonary aspergillosis)	Voriconazole (C) Posaconazole (C) Itraconazole (C)	LFAB (C) Itraconazole (C) Echinocandins (C)
Aspergillosis of the CNS	Voriconazole (B)	L-AMB (C) Posaconazole (C) ABLC (C) Itraconazole (C) Voriconazole (C)
<i>Aspergillus</i> infections of the heart (endocarditis, pericarditis and myocarditis)	LFAB (C) AMB-D (C)	Posaconazole (C) Itraconazole (C) Echinocandins (C)
<i>Aspergillus</i> osteomyelitis and septic arthritis	Voriconazole (B) AMB-D (B)	Similar to invasive pulmonary aspergillosis
<i>Aspergillus</i> infections of the eye (endophthalmitis and keratitis)	AMB-D (C) Voriconazole (C)	Similar to invasive pulmonary aspergillosis; limited data with echinocandins
Cutaneous aspergillosis	Voriconazole (A)	Posaconazole (B) Itraconazole (B) LFAB (B) Echinocandins (B)
<i>Aspergillus</i> peritonitis	AMB-D (C)	Itraconazole (C) Voriconazole (C) Posaconazole (C) LFAB (C)

AMB-D, amphotericin B deoxycholate; CNPA, chronic necrotising pulmonary aspergillosis; CNS, central nervous system; L-AMB, liposomal amphotericin B; LFAB, lipid formulations of amphotericin B.
^a If Zygomycosis is suspected LFAB is the preferred initial therapy.

EE.UU (2011)¹⁹

En la “*American Thoracic Society Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients*”, se señala lo siguiente:

En cuanto a las formulaciones lipídicas de amfotericina para el tratamiento de la aspergilosis invasiva, no hay datos definitivos u opiniones de consenso indicando una mejor eficacia de cualquier formulación lipídica de amfotericina B frente a la amfotericina B deoxicolato. Por lo tanto, la mejor indicación para usar una formulación lipídica parece ser la reducción de la toxicidad renal (AII) que permitirá la administración de altas dosis de amfotericina por un tiempo prolongado.

El voriconazol ha surgido recientemente como una terapia estándar para el tratamiento de la aspergilosis invasiva, basada en los resultados de un ensayo aleatorizado que compara los resultados con amfotericina B deoxicolato; sin embargo no se ha podido determinar si los resultados son superiores a las formulaciones lipídicas de amfotericina B. En muchos casos, voriconazol puede considerarse el tratamiento de elección (AII).

El itraconazol oral no se recomienda para el tratamiento inicial de aspergilosis invasiva; sin embargo, después que la progresión de la enfermedad se detiene con voriconazol o amfotericina B, el paciente puede pasar a itraconazol oral (BIII).

Cuando se sospecha o se confirma el diagnóstico de aspergilosis invasiva, se recomienda tratamientos antifúngicos de acuerdo a la siguiente Tabla:

¹⁹ Limper A, Knox K, Sarosi G, Ampel N, Bennett J, Stevens D, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine* [serial on the Internet]. (2011, Jan 1), [cited March 3, 2016]; 183(1): 96-128. Available from: MEDLINE Complete.

INITIAL RECOMMENDED THERAPY FOR PULMONARY *ASPERGILLUS* INFECTION

Disease Manifestation	Treatment Recommendations	Comments
Invasive aspergillosis	<p>Primary therapy: intravenous voriconazole (6 mg/kg every 12 h for 1 d, followed by 4 mg/kg every 12 h) until improvement, followed by oral voriconazole (200 mg every 12 h) or oral itraconazole (400–600 mg/d) until resolution or stabilization of all clinical and radiographic manifestations</p> <p>OR</p> <p>intravenous liposomal amphotericin B (3–5 mg/kg/d) until improvement, followed by oral voriconazole (200 mg every 12 h) or oral itraconazole (400–600 mg/d) until resolution or stabilization of all clinical and radiographic manifestation</p> <p>Salvage therapy: intravenous caspofungin (70 mg Day 1 and 50 mg/d intravenously thereafter) or intravenous micafungin (100–150 mg/d) until improvement, followed by oral voriconazole (200 mg every 12 h) or oral itraconazole (400–600 mg/d) until resolution of disease</p> <p>OR</p> <p>posaconazole (200 mg four times per day initially, then 400 mg twice daily orally after stabilization of disease)</p>	<p>Follow up serum galactomannan level</p> <p>Reversal of immune suppression (neutropenia)</p>

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

BRASIL (2013)²⁰

La Evaluación de Tecnología en Salud (ETS) del Ministerio de Salud de Brasil, elaborado en diciembre 2011 durante el curso de ETS del proyecto de Salud del Departamento de Ciencia y Tecnología en asociación con el Hospital Alemán Oswaldo Cruz y el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina, tuvo como objetivo realizar una ETS sobre la seguridad y la eficacia del voriconazol (VOR) y caspofungina (CAS) frente a amfotericina B (AmB) en el tratamiento de la aspergilosis en pacientes de riesgo: neoplasias malignas hematológicas, neutropenia febril o sometidos a trasplantes en general. A su vez señala que en Brasil la amfotericina B es utilizada en el Sistema Único de Salud (SUS).

La metodología utilizada fue a través de búsquedas de artículos en TripdataBase, PubMed, LILACS y Cochrane. De los resultados, se seleccionaron 3 revisiones sistemáticas, 4 ensayos clínicos, y adicionalmente 2 estudios observacionales y 4 estudios farmacoeconómicos.

Tal como se aprecia en la siguiente Tabla, solo un estudio (Herbrecht et al. 2002) es de interés para responder la pregunta PICO, el cual resume que en la terapia primaria contra aspergilosis, voriconazol fue superior a amfotericina B y en cuanto a la sobrevida voriconazol obtuvo 52% frente 31,6% con amfotericina B.

²⁰ Molina S, Bonfim J, Rached E, Nascimento A. Voriconazol e caspofungina versus anfotericina B para tratamento de aspergilose em pacientes com neoplasias malignas hematológicas, neutropenia febril ou submetidos a transplante de órgãos. Avaliação de Tecnologias de Saúde. Boletim do Instituto de Saúde Volume 14. Número 2. Mayo 2013.

Anexo. Artigos que compõem a análise principal

Estudo	Pacientes (n)	Doença de base	Infeção fúngica	Descontinuidade	Terapia empírica, definitiva, profilática	Mortalidade e Sobre vivência	Resposta Terapêutica	Conclusão
Wang et al ²³ RS com 24 ECR	8.745	Neutropenia Leucemia Transplante	Aspergilose= 888 Candidíase=2709	Fármaco: AmB=13,4; VOR=9,5%; CAS=3,8%. Infeção: Aspergilose= 16,5% Candidíase=6,1%	Empírica semelhante a definitiva	NA	NA	CAS: menor risco de descontinuidade VOR maior risco de disfunção hepática, com continuidade do tratamento
Jørgensen et al ¹⁰ RS com 2 ECR	1.148	Idem a Walsh et al (2002) e Herbrecht et al (2002)	Aspergilose Candidíase	AmB semelhante a VOR		NA		Sem provas para trocar AmB por VOR
Freeman et al ⁶ 1RS em 5 ECR	4.094	Neutropenia febril em doenças hematológicas, transplante de célula-tronco autólogo ou alogênico	Infeção fúngica invasiva (IFI)	Não estuda descontinuidade: L-AmB ABCD VOR CAS	CAS mais efetiva na terapia empírica e VOR na terapia definitiva Empírico semelhante a profilático	sobrevivência: VOR mais significativa que L-AmB	VOR semelhante a L-AmB	VOR semelhante a L-AmB
Walsh et al (2002) ²¹ ECR	837	neutropenia e febre persistente, transplante hematopoiético (n=415) Leucemia (n=280) Linfoma (n=120) Mieloma (n=48) Tumor sólido (n=110) Outros (n=125)	Infeções mais prevalentes foram candidíase, seguida por aspergilose, zigomicose e fungemia por Trichoderma	Não estuda descontinuidade: VOR e AmB	VOR melhor em profilaxia em grupo de alto risco. 1,2% com VOR tiveram infecção fúngica invasiva vs 9,1% AmB (p=0,02)			Este estudo mostra que uma segunda geração de triazóis (VOR) pode ser usado no lugar de AmB para tratamento antifúngico precoce.
Herbrecht et al (2002) ⁸ ECR	277	transplante hematopoiético, Leucemia aguda, Outros tipos de câncer hematológicos, transplante de órgãos sólidos AIDS Outros	Aspergilose	Não estuda descontinuidade: VOR e AmB	Primeira terapia contra aspergilose: VOR superior a AmB	Sobrevivência: 70,8% VOR vs 57,9% AmB	52% VOR vs 31,6% AmB	Superioridade do VOR sobre AmB na terapia inicial contra aspergilose

Los autores concluyeron que en cuanto a la eficacia y la seguridad en el tratamiento de la aspergilosis en pacientes con neoplasias malignas hematológicas, neutropenia febril o sometidos a trasplante de órganos, el VOR y la CAS no son inferiores a la AmB, siendo por lo tanto opciones de tratamiento, principalmente cuando hay intolerancia a los medicamentos o síntomas de nefrotoxicidad o hepatotoxicidad. Hay indicios de superioridad de VOR y de CAS en algunas condiciones específicas y para grupos de pacientes de alto riesgo de infección por aspergilosis invasiva, que aún no están bien

establecidos. También, hay indicaciones levantadas por los estudios económicos que la costo-efectividad de VOR y de CAS es mejor en el tratamiento de la aspergilosis en algunas situaciones específicas, incluso ante el elevado costo de estos fármacos en relación al costo de AmB.

Hay escasez de estudios sobre el tema: aspergilosis versus VOR, CAS, AmB con formulación tradicional y AmB con formulaciones lipídicas. No se encontraron revisiones sistemáticas concluyentes sobre los antifúngicos estudiados, mostrando que sigue siendo un desafío el tratamiento de la aspergilosis en pacientes con neoplasias malignas hematológicas, neutropenia febril o sometidos a trasplante de órganos.

Es vital el avance de técnicas diagnósticas más precoces y específicas para la toma de decisiones en cuanto al tratamiento de pacientes con infección fúngica invasiva, puesto que hay una indicación de mayor eficacia y seguridad en el uso de antifúngicos en pacientes con infección comprobada. La comprobación de la infección aun es poco frecuente, según la mayoría de los estudios.

Es importante aumentar el número de estudios sobre las tendencias de la infección por *Aspergillus ssp.* en América Latina, debido al aumento de la incidencia de la enfermedad relacionado con una alta letalidad en todo el mundo, además del aumento en los importes financieros exigidos en la incorporación de los antifúngicos azoles y equinocandinas en los tratamientos.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

A. Terapia para aspergilosis invasiva con diagnostico confirmado o probable

a. REVISIONES SISTEMATICAS / META-ANALISIS

Jørgensen et al. (2014)²¹, realizaron una revisión sistemática en la cual compararon los efectos beneficiosos y perjudiciales de voriconazol con los de amfotericina B y fluconazol cuando se usa para la prevención o el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes oncológicos con neutropenia.

Se incluyeron tres estudios, de los cual solo un estudio [Herbrecht et al. (2002)²²] responde a la pregunta clínica, el cual comparó voriconazol con amfotericina B deoxicolato para el tratamiento de aspergilosis invasiva probable o definitiva (391 pacientes, 98 muertes).

Los autores de esta revisión señalaron que en el estudio de Herbrecht et al. (2002) la preparación de amfotericina B deoxicolato se usó sin alguna indicación del uso de pre-medicación para contrarrestar los efectos secundarios y el reemplazo de electrolitos o el uso de cloruro de sodio. Esta elección del comparador dio lugar a una marcada diferencia en la duración del tratamiento de los fármacos del ensayo (77 días con voriconazol versus 10 días con amfotericina B) y evitó realizar las comparaciones significativas de los efectos beneficiosos y perjudiciales de los dos fármacos.

Al final del período del ensayo de 84 días, la tasa de mortalidad fue significativamente menor en el grupo de voriconazol que en el grupo de amfotericina B, 42 de 144 (29,2%) versus 56 de 133 (42,1%) (p=0,02, log rank test).

²¹ Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Dalbøge CS, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B or fluconazole in cancer patients with neutropenia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD004707. DOI: 10.1002/14651858.CD004707.pub3.

²² Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, et al. (2002) Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347: 408–415

En cuanto a las infecciones fúngicas, se observó una respuesta completa para 30 pacientes en el grupo de voriconazol frente a 22 pacientes en el grupo de amfotericina B ($p=0.45$, prueba exacta de Fisher, nuestro cálculo). La diferencia de riesgo (RD) fue del 4% (IC 95%: -5% a 13%, cálculo de autores de la revisión).

Los autores concluyeron que para el tratamiento de la aspergilosis, no hay ensayos que hayan comparado voriconazol con amfotericina B en condiciones óptimas.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

Herbrecht R, et al. (2002)²³, realizaron un estudio aleatorizado, no ciego, que comparó voriconazol con amfotericina B deoxicolato para la terapia primaria de la aspergilosis invasiva.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 12 años con aspergilosis invasiva confirmada o probable e inmunocomprometidos debido a una de los siguientes casos: trasplante de células hematopoyéticas alogénicas, trasplante de células hematopoyéticas autólogas, cáncer hematológico, anemia aplásica o síndrome mielodisplásico, u otras enfermedades de inmunodepresión, incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), recepción de terapia de corticosteroides y trasplante de órganos sólidos y pacientes neutropénicos (45% de la población).

Criterios de exclusión: pacientes que tenían aspergilosis crónica, aspergiloma o aspergilosis broncopulmonar alérgica o hayan recibido terapia antifúngica más de 96h en los 14 días previos con productos de amfotericina B o itraconazol, fallos con tratamientos antifúngicos previos, esperanza de vida menor de 72h, con ventilación artificial, recibir fármacos que interaccionen con rifampicina, azoles o amfotericina B, o tiene niveles mayores de cinco veces los límites normales de aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina; así como creatinina > 2,5mg/dL, también se excluyeron en caso de embarazo y lactancia.

El tratamiento en el grupo voriconazol fue 6mg/Kg/12h el primer día y luego 4mg/Kg/12h por un mínimo de 7 días, después se cambió a voriconazol 200mg c/12h por vía oral; y el tratamiento del grupo control fue con amfotericina convencional 1 a 1.5mg/Kg/día, si fracasaba el tratamiento o se produce la intolerancia, se permite el uso de otros antifúngicos. La duración de la terapia fue planeada por 12 semanas.

Análisis estadístico: el objetivo principal de los estudios era demostrar la no inferioridad de voriconazol en comparación con amfotericina B en la semana 12 en la población por intención a tratar modificada (MITT), y el objetivo secundario fue la demostración de la superioridad de la respuesta a voriconazol al final de la terapia inicial en la población por MITT; y otros objetivos secundarios fueron comparar la seguridad y la sobrevida al final de la semana 12.

Se incluyeron un total de 391 (197 pacientes fueron asignados al grupo voriconazol y 194 pacientes fueron asignados al grupo amfotericina B, estos pacientes comprendieron la población por intención de tratar). Doce pacientes (tres en el grupo de voriconazol y nueve en el grupo de amfotericina B) no recibieron ningún tratamiento y se excluyeron de los análisis de seguridad. Un total de 102 pacientes (50 en el grupo de voriconazol y 52 en el grupo de amfotericina B) se excluyeron de la población de intención de tratar modificada porque no tenían un diagnóstico confirmado de aspergilosis invasiva en la línea base.

²³ Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, et al. (2002) Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 347: 408–415

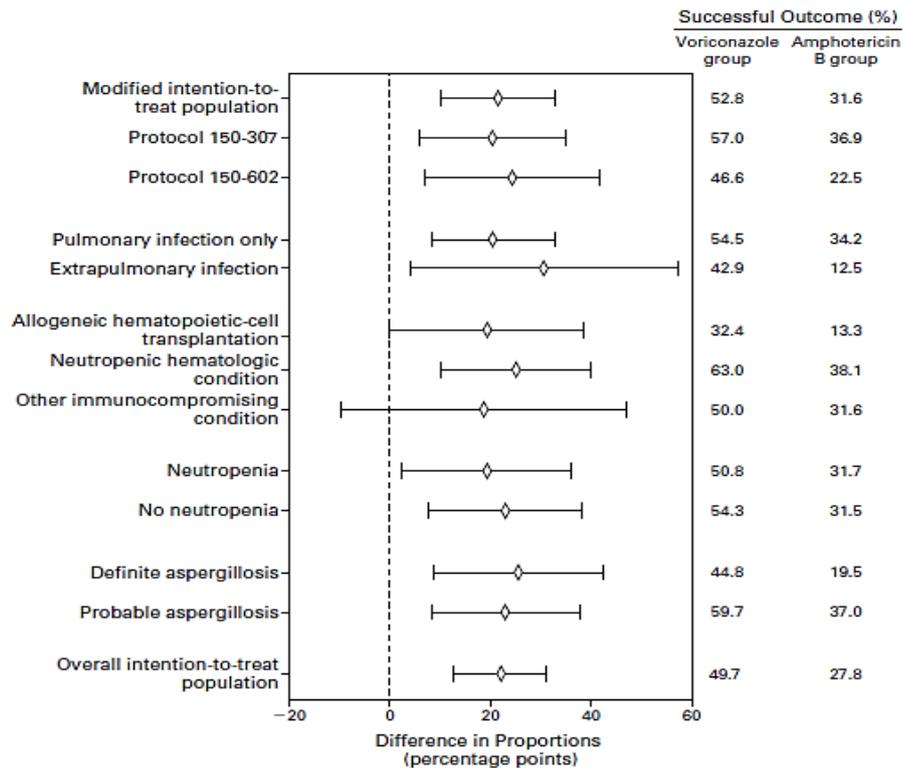
La evaluación fue de un total 277 pacientes a las 12 semanas por MITT: 144 en el grupo de voriconazol y 133 en la amfotericina B deoxicolato, siendo los *resultados* en el estudio, a la semana 12 de:

TABLE 3. RESPONSE RATE AT WEEK 12 IN THE MODIFIED INTENTION-TO-TREAT POPULATION.

RESPONSE	VORICONAZOLE GROUP (N=144)	AMPHOTERICIN B GROUP (N=133)
	no. (%)	
Successful outcome*	76 (52.8)	42 (31.6)
Complete response	30 (20.8)	22 (16.5)
Partial response	46 (31.9)	20 (15.0)
Unsuccessful outcome	68 (47.2)	91 (68.4)
Stable disease	8 (5.6)	8 (6.0)
Failure of therapy	55 (38.2)	78 (58.6)
Indeterminate	5 (3.5)	5 (3.8)

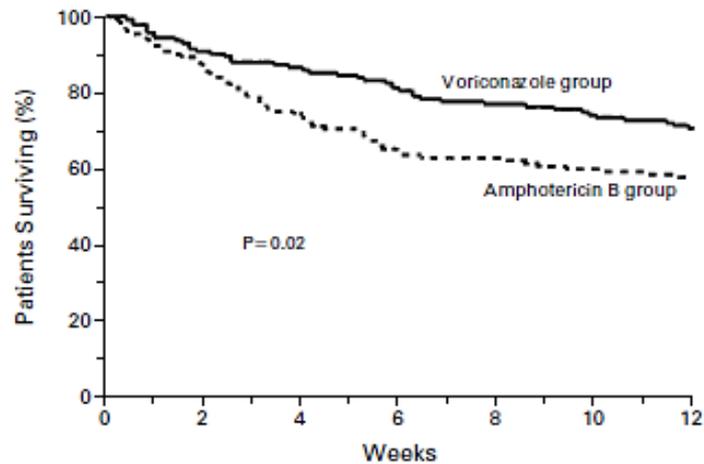
*The 95 percent confidence interval around the difference in successful outcomes (stratified according to study) was 10.4 to 32.9 percent.

Las respuestas aparentemente fueron superiores en los pacientes que recibieron voriconazol en los diferentes subgrupos a la semana 12; como se puede observar en la siguiente Figura:



Response Rates in the Modified Intention-to-Treat Population, According to the Study Protocol, Site of Infection, Underlying Condition, Neutropenic Status, and Degree of Certainty of the Diagnosis, and in the Intention-to-Treat Population. Results are expressed as the differences (with 95 percent confidence intervals) between the voriconazole group and the amphotericin B group in the rate of successful outcomes.

En la semana 12, en una población por MITT, la tasa de sobrevida para voriconazol fue de 70,8 % en comparación de 57,9 % en el grupo de amfotericina B (RR: 0,59; IC 95 %, 0,40 a 0,88); como se observa en la siguiente Figura:



NO. AT RISK

Voriconazole	144	131	125	117	111	107	102
Amphotericin B	133	117	99	87	84	80	77

Survival Curves for the Modified Intention-to-Treat Population According to Treatment Group.

The P value was calculated by the log-rank test.

Patterson et al. (2005)²⁴, realizaron un seguimiento a la misma población inscrita en el ensayo de Herbrecht et al. (2002); en el cual utilizaron la misma base de datos para identificar a los pacientes que pasaron de terapia aleatorizada inicial a otra terapia antifúngica autorizada (OLAT), y analizar el impacto de OLAT en el resultado de los pacientes con aspergilosis invasiva.

Se analizaron dosis, duración y el motivo del cambio al primer OLAT y el objetivo primario fue evaluar el resultado en la semana 12. La duración planificada de la terapia aleatorizada inicial fue de 12 semanas, con un período adicional de seguimiento de 4 semanas. Las razones para cambiar a otra terapia antifúngica autorizada se clasificaron de la siguiente manera: intolerancia, respuesta clínica insuficiente o supresión a largo plazo.

La terapia inicial aleatorizada con voriconazol o amfotericina B deoxicolato, se suspendió en pacientes con eventos adversos graves, pacientes con un aumento en el nivel de creatinina sérica hasta el doble del valor inicial > 3mg/dL y pacientes con un aumento en los niveles de aminotransferasas > 5 veces el límite superior de la normalidad. El principal análisis de eficacia en el ensayo aleatorizado se realizó en la población por intención a tratar modificada.

Resultados: Un total de 52 (36%) de 144 pacientes que inicialmente recibieron voriconazol y 107 (80%) de 133 pacientes que inicialmente recibieron amfotericina B deoxicolato tuvieron que iniciar otra terapia antifúngica. ($p < .001$) antes de completar el periodo del estudio de 16 semanas.

²⁴ Patterson T, Boucher H, Herbrecht R, Denning D, Lortholary O, Bennett J, et al. Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication Of The Infectious Diseases Society Of America* [serial on the Internet]. (2005, Nov 15), [cited October 27, 2017]; 41(10): 1448-1452. Available from: MEDLINE Complete.

De los 159 pacientes quienes recibieron OLAT, la mayoría recibieron formulaciones lipídicas de amfotericina B (38%), 33% recibieron itraconazol, 21% recibieron amfotericina B deoxicolato (se administraron dosis reducidas en el brazo de amfotericina B) y 8% recibió otra terapia antifúngica sistémica. En la siguiente tabla se detalla los éxitos de tratamiento, según la primera OLAT recibida:

Table 1. Treatment success at week 12 among patients who received initial treatment with voriconazole or amphotericin B deoxycholate (AmB) for treatment of aspergillosis, according to the first other licensed antifungal therapy received.

Variable	Voriconazole group (n = 144)	AmB group (n = 133)
Patients who received initial randomized therapy only	51/92 (55)	1/26 (4)
Patients who switched to other licensed antifungal therapy	25/52 (48)	41/107 (38)
First other licensed antifungal therapy		
Lipid formulations of amphotericin B	5/14 (36)	14/47 (30)
Itraconazole	11/17 (65)	18/36 (50)
AmB	9/20 (45)	9/14 (64) ^a
Caspofungin	0	0/1
Combination	0/1	0/9
Overall treatment success	76/144 (53)	42/133 (32)

NOTE. Data are number of patients for whom treatment was successful/total no. of patients evaluated (%). Treatment success was defined as complete or partial response to therapy.

^a Received reduced doses of AmB.

El impacto de las OLAT, de acuerdo con el motivo de la terapia de cambio, se muestra en la siguiente Tabla:

Table 2. Treatment success at week 12 among patients who received initial treatment of voriconazole or amphotericin B deoxycholate (AmB) for treatment of aspergillosis, by reason for switching to other licensed antifungal therapy (OLAT) and first OLAT received.

Category or reason for switch, OLAT received	Voriconazole group (n = 144)	AmB group (n = 133)
Received OLAT	25/52 (48)	41/107 (38)
Intolerance ^a	8/16 (50)	27/72 (38)
Lipid formulations of amphotericin B	1/4	12/38 (32)
Itraconazole	2/4	10/21 (48)
AmB	5/8	5/9
Combination therapy ^b	0	0/4
Insufficient clinical response ^c	5/19 (26)	4/21 (19)
Lipid formulations of amphotericin B	2/7	1/8
Itraconazole	0/1	2/5
AmB	3/10	1/2
Combination therapy ^d	0/1	0/5
Caspofungin	0	0/1
Long-term suppression	11/14 (79)	6/10 (60)
Lipid formulations of amphotericin B	1/1	0
Itraconazole	9/12	3/7
AmB	1/1	3/3
Other	1/3 ^e	4/4 ^f
Lipid formulations of amphotericin B	1/2	1/1
Itraconazole	0	3/3
AmB	0/1	0
Did not receive OLAT	51/92 (55)	1/26 (4)
Completed	46/57 (81)	1/4
Died	1/27 (4)	0/17
Withdrew or was lost to follow-up	4/8	0/5
Overall treatment success	76/144 (53)	42/133 (32)

NOTE. Data are no. of patients for whom treatment was successful/total no. of patients evaluated (%). Treatment success was defined as complete or partial response to therapy.

^a Adverse event or abnormal laboratory finding.

^b Four patients in the amphotericin B group received combination therapy with a lipid formulation of amphotericin B plus itraconazole.

^c Three patients in the voriconazole group had a diagnosis of invasive fungal infection due to zygomycosis and received OLAT. One patient in the AmB group developed zygomycosis but did not receive OLAT.

^d One patient in the voriconazole group received AmB plus itraconazole. Two patients in the AmB group received lipid formulations of amphotericin B plus itraconazole, and 3 patients in this group received AmB plus itraconazole.

^e Includes clinician decision, withdrawal of care, and receipt of other planned therapy.

^f Includes withdrawal for other concomitant fungal infection, withdrawal in error, clinical improvement, and withdrawal of consent.

Herbrecht et al. (2015)²⁵, considerando que las definiciones predefinidas utilizadas para el ensayo del 2002 fueron sustancialmente diferentes de las definiciones de consenso propuestas por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer/Grupo de Estudio de Micosis en 2008, recategorizaron los 379 episodios del estudio comparativo global de aspergillus (GCAS) de acuerdo con las definiciones posteriores.

El *objetivo principal* fue evaluar el impacto de las definiciones actualizadas (EORTC/MSG) sobre aspergilosis invasiva comparada con la clasificación utilizada en GCAS. En la siguiente Tabla se muestra las diferencias de las definiciones de estas dos clasificaciones:

Table 1. Major Differences Between Original Classification in the Global Comparative Aspergillosis Study and Recategorization According to 2008 European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group Criteria

Criteria	Original Classification in GCAS	Recategorization According to 2008 Criteria
Host factors + nodule with a halo or an air crescent sign, no positive mycology ^a	Probable invasive aspergillosis ^a	Possible invasive aspergillosis
Host factors + nodule (without halo) or dense well-circumscribed lesion(s), no positive mycology ^a	Uncertain (not eligible)	Possible invasive aspergillosis
Positive microscopy or culture in bronchoalveolar lavage fluid in neutropenic patients or allogeneic HSCT ^b	Definite invasive aspergillosis	Probable invasive aspergillosis
Positive <i>Aspergillus</i> galactomannan in serum ^c	Results not available at time of primary analysis	Results available and used for the recategorization

Abbreviations: GCAS, Global Comparative Aspergillosis Study; HSCT, hematopoietic stem cell transplant.

^a In the absence of other documented etiology.

^b With presence of appropriate radiological signs.

^c Positive *Aspergillus* galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid is also accepted as mycological criteria in 2008 criteria, but no sample has been tested in patients included in this study.

Los *objetivos secundarios* fueron proporcionar datos comparativos de eficacia en aspergilosis invasiva micológicamente documentada (probable o probada) y posible en pacientes tratados con voriconazol o AmB. La evaluación de la respuesta original fue aceptada sin cambios.

Se recategorizaron a los 343 pacientes y se identificó 59 casos probadas, 178 probables y 106 posibles de AI y obtuvieron una mayor tasa de respuesta favorable a las 12 semanas con voriconazol (54.7%) que con AmB (29.9%) ($p < 0.0001$).

²⁵ Herbrecht R, Patterson T, Slavin M, Marchetti O, Maertens J, Johnson E, et al. Application of the 2008 Definitions for Invasive Fungal Diseases to the Trial Comparing Voriconazole Versus Amphotericin B for Therapy of Invasive Aspergillosis: A Collaborative Study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clinical Infectious Diseases* 2015;60(5):713–20

Table 3. Response Rate at End of Randomized Therapy and at Week 12 According to Treatment Group and Level of Certainty

Response	Possible Invasive Aspergillosis		Probable and Proven Invasive Aspergillosis		All Episodes of Invasive Aspergillosis	
	VOR (n = 55)	AmB (n = 51)	VOR (n = 124)	AmB (n = 113)	VOR (n = 179)	AmB (n = 164)
Response at end of randomized therapy						
Favorable response ^a , No. (%)	34 (61.8)	12 (23.5)	63 (50.8)	22 (19.5)	97 (54.2)	34 (20.7)
Unfavorable response ^b , No. (%)	21 (38.2)	39 (76.5)	61 (49.2)	91 (80.5)	82 (45.8)	130 (79.3)
Difference in response rate, % (95% CI)	38.3 (19.4–57.2)		31.3 (19.1–43.6)		33.5 (23.2–43.8)	
P value	<.0001		<.0001		<.0001	
Response at week 12						
Favorable response ^a , No. (%)	36 (65.5)	20 (39.2)	62 (50.0)	29 (25.7)	98 (54.7)	49 (29.9)
Unfavorable response ^b , No. (%)	19 (34.5)	31 (60.8)	62 (50.0)	84 (74.3)	81 (45.3)	115 (70.1)
Difference in response rate, % (95% CI)	26.2 (7.2–45.3)		24.3 (11.9–36.7)		24.9 (14.4–35.4)	
P value	.011		.0002		<.0001	

Abbreviations: AmB, amphotericin B; CI, confidence interval; VOR, voriconazole.

^a Complete or partial response.

^b Stable disease, progression, or indeterminate.

Una mayor proporción de pacientes con aspergilosis invasiva posible, probable o probada sobrevivió a la semana 12 en el grupo de voriconazol en comparación al grupo de AmB (73.7% vs 59.1%, $p = 0.0028$; [HR], 0,57 [IC 95%, 0.39-0.82].

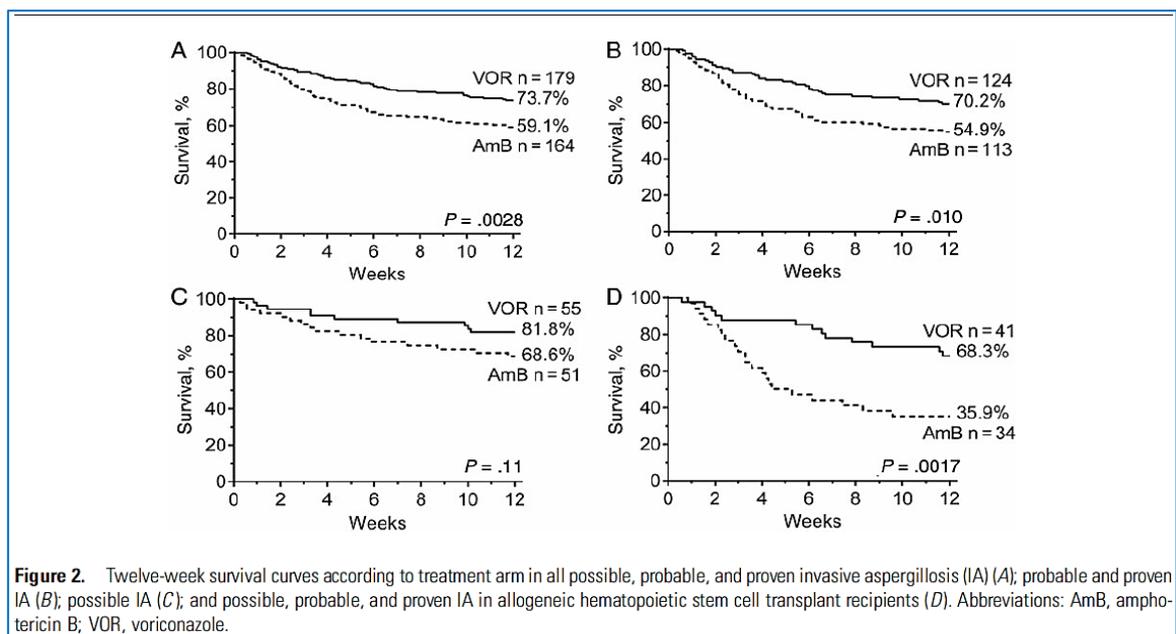


Figure 2. Twelve-week survival curves according to treatment arm in all possible, probable, and proven invasive aspergillosis (IA) (A); probable and proven IA (B); possible IA (C); and possible, probable, and proven IA in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients (D). Abbreviations: AmB, amphotericin B; VOR, voriconazole.

B. Terapia empírica de aspergilosis invasiva

a. REVISIONES SISTEMATICAS / META-ANALISIS

No se encontraron meta-análisis ni revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta clínica.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que respondan a la pregunta clínica.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

Herbrecht R. et al. (2002)²⁶, realizaron un estudio aleatorizado, no ciego, que comparó voriconazol con amfotericina B deoxicolato para la terapia primaria de la aspergilosis invasiva.

Respecto a la seguridad, el estudio señala que se encontraron menos eventos adversos que se consideraban potencialmente relacionadas con el tratamiento con voriconazol (343 eventos) en comparación a amfotericina B (421 eventos, $p = 0,02$). Los trastornos visuales fueron más comunes en los pacientes que recibieron voriconazol, que se produjeron en 87 (44,8 %) pacientes, en comparación con 8 (4,3%) pacientes en el grupo de amfotericina B ($p < 0,001$). Las descripciones más frecuentes son visión borrosa, alteración de la percepción visual, alteración de la percepción del color, y fotofobia. Todos los eventos visuales fueron transitorios y se resolvieron sin intervención. Un total de trece pacientes que recibieron voriconazol tenían alucinaciones o confusión que se considera que pueden estar relacionados con este fármaco en comparación con cinco de los pacientes en el grupo de amfotericina B ($p = 0,09$).

No hubo evidencia de una relación entre los episodios de alucinación o confusión y la alteración de la visión ($p = 0,20$). Los escalofríos y fiebre, o ambos eran potencialmente relacionadas con los fármacos del estudio y se registraron en 6 (3,1%) pacientes que recibieron voriconazol en comparación con 46 (24,9%) pacientes que recibieron amfotericina B ($p < 0,001$). Las reacciones cutáneas (erupción cutánea, prurito y fotosensibilidad) se observaron en 16 (8,2%) pacientes en el grupo de voriconazol y en 6 (3,2%) en el grupo de amfotericina B ($p = 0,05$).

Los eventos adversos severos se muestran en la siguiente Tabla:

TABLE 4. SEVERE ADVERSE EVENTS POTENTIALLY RELATED TO INITIAL RANDOMIZED THERAPY.*

TYPE OF EVENT	VORICONAZOLE	AMPHOTERICIN B	P VALUE†
	GROUP (N=194)	GROUP (N=185)	
	no. of patients		
Renal impairment	2	19	<0.001
Hypokalemia	0	6	0.01
Other metabolic event (hypoglycemia, hypoalbuminemia, worsening of adrenal insufficiency, or metabolic acidosis)	4	2	0.69
Hepatic abnormalities	7	4	0.54
Systemic event (fever, chills, anaphylaxis, asthenia, or myalgia)	1	7	0.03
Dyspnea	0	4	0.06
Digestive tract event (nausea, vomiting, dysgeusia, abdominal pain, or pancreatitis)	4	1	0.37
Hypotension	1	0	
Hematologic event (thrombocytopenia, eosinophilia, or exacerbation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)	2	1	
Rash	1	0	
Neurologic event (progressive encephalopathy, hallucinations, or Guillain-Barré syndrome)	2	1	
Visual events	2	0	

*The 12 patients (3 in the voriconazole group and 9 in the amphotericin B group) who did not receive any treatment were excluded from the analysis.

†P values are given for events for which there was sufficient frequency to permit a comparison between groups.

²⁶ Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, et al. (2002) Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 347: 408–415

UpToDate²⁷

Se menciona respecto al medicamento voriconazol las siguientes reacciones adversas:

> 10%:

Sistema nervioso central: alucinaciones (2% a 12%)

Oftálmica: alteración de la visión (19%)

Renal: aumento de la creatinina sérica (1% a 21%)

2% al 10%:

Cardiovasculares: taquicardia ($\leq 2\%$)

Sistema nervioso central: escalofríos ($\leq 4\%$) y cefalea ($\leq 3\%$)

Dermatológica: erupción cutánea ($\leq 7\%$)

Endocrino metabólica: hipopotasemia ($\leq 2\%$)

Gastrointestinal: náuseas (1% a 5%) y vómitos (1% a 4%)

Hepática: incremento de la fosfatasa alcalina en suero (4% a 5%), aumento de la AST (2% a 4%), aumento de ALT (2% a 3%) e ictericia colestática (1% a 2%)

Oftálmica: fotofobia (2%)

Varios: Fiebre ($\leq 6\%$)

La **Food and Drug Administration (FDA)**²⁸, emitió las siguientes advertencias, precauciones y reacciones adversas respecto al voriconazol:

Advertencias y precauciones

- Toxicidad hepática: serias reacciones hepáticas.
- Alteraciones visuales (incluyendo neuritis óptica y edema de papila).
- Toxicidad embriofetal.
- Pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa Lapp, deficiencia a la lactosa o mala absorción de glucosa o galactosa.
- Arritmias y prolongación del intervalo QT.
- Reacciones relacionado a la infusión.
- Reacciones dermatológicas.
- Eventos óseos: fluorosis y periostitis con el uso a largo plazo de la terapia de voriconazol.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 2\%$): disturbios visuales, fiebre, náuseas, erupciones cutáneas, vómitos, escalofríos, dolor de cabeza, funcionamiento anormal de las pruebas hepáticas, taquicardia y alucinaciones.

²⁷ Lexicomp. Voriconazol: Drug Information UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponible en: http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/7878#f_adverse-reactions

²⁸ Food and Drug Administration (FDA). Vfend (voriconazol) [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda>



IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. COSTO de tratamiento por paciente en 84 días de acuerdo al estudio GCAS²⁹

Medicamento	Precio unitario (S/)	Dosis	Costo de VOR inyectable por 7 días de tratamiento (S/ (A))	Costo de VOR tableta por 77 días de tratamiento (S/ (B))	Costo total por 84 días de tratamiento (S/)
Voriconazol 200mg inyectable	473.00 ³⁰	Dosis de carga 6mg/kg/12h x 1 día = 840mg (5 ampollas) Dosis de mantenimiento 4mg/kg/12h x 6 días = 3360mg (17 ampollas)	S/.10 406.00		
Voriconazol 200mg tableta	132.40 ³¹	200mg cada 12 horas x 77 días = 30800mg (154 tabletas)		S/. 20 389.60	(A + B) S/. 30 795.60
Amfotericina B deoxicolato 50mg inyectable	24.60 ³²	1.5mg/kg/día x 84 días = 8820mg (177 ampollas)			S/ 4 354.20
				△	S/. 26 441.40

Cálculo aproximado en una persona de 70kg

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) ³³	AEMPS ³⁴
Voriconazol	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de aspergilosis invasiva. - Tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos. - El tratamiento de candidiasis diseminada en la piel, abdomen, riñón y pared de la vejiga. - Candidiasis esofágica. - Infecciones graves por <i>Scedosporium apiospermum</i> y especies de <i>Fusarium</i>. - Incluyendo <i>Fusarium solani</i>, en pacientes intolerantes a refractarios a otra terapia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de aspergilosis invasiva. - Tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos. - El tratamiento de infecciones invasivas graves por candida (incluyendo <i>C. Krusei</i>) resistentes a fluconazol. - Tratamiento de infecciones fúngicas graves por <i>Scedosporium spp</i> y <i>Fusarium spp</i>. - Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos³⁵, se encuentra incluido el medicamento voriconazol 200mg en tableta y vial para el tratamiento de aspergilosis pulmonar crónica y aspergilosis invasiva aguda³⁶.

²⁹ Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, et al. (2002) Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 347: 408–415

³⁰ SEACE. Reporte de otorgamiento de buena PRO. Adquisición del Voriconazol inyectable para el Fondo de Aseguramiento en Salud de la Policía Nacional del Perú-SALUDPOL: octubre 2016

³¹ SEACE. Reporte de otorgamiento de buena PRO. Adquisición de Voriconazol tableta para el Fondo de Aseguramiento en Salud de la Policía Nacional del Perú-SALUDPOL: noviembre 2015.

³² MINSA. Precio operación Octubre 2017

³³ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Voriconazol (Vfend). [En línea]. [octubre del 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

³⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Voriconazole (Vfend). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; octubre del 2017]. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

³⁵ WHO- World Health Organization 2017. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 20th. March 2017.



c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)³⁷ no se encuentra incluido el medicamento voriconazol en tableta e inyectable.

XI. CONCLUSION

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Voriconazol 200mg inyectable y tableta, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que la utilización del medicamento está restringida solo para el tratamiento de aspergilosis invasiva probada y probable por lo que podría ser autorizado en el marco de la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME.

³⁶ Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017. Fecha de acceso 23 de octubre de 2017. Disponible en http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/en/

³⁷ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: noviembre 2017