



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 005-DETS-IETSI-2020**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE ISAVUCONAZOL ORAL, COMO
TERAPIA DE MANTENIMIENTO, EN PACIENTES ADULTOS CON
ASPERGILOSIS INVASIVA Y CON FALLA O INTOLERANCIA A
VORICONAZOL ORAL Y POSACONAZOL ORAL**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Octubre, 2020



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramírez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

REVISOR CLÍNICO



- Gabriel Vidal Domínguez – Médico especialista en medicina interna, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de isavuconazol oral, como terapia de mantenimiento, en pacientes adultos con aspergilosis invasiva y con falla o intolerancia a voriconazol oral y posaconazol oral. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 005-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

AI	Aspergilosis invasiva
ATS	American Thoracic Society
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MFT	Monitorización de fármacos terapéuticos



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	8
	A. ANTECEDENTES.....	8
	B. ASPECTOS GENERALES	9
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ISAVUCONAZOL ORAL	11
III.	METODOLOGÍA.....	16
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	16
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	16
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	17
IV.	RESULTADOS.....	18
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	19
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	21
	i. Guías de práctica clínica.....	21
V.	DISCUSIÓN.....	24
VI.	CONCLUSIONES.....	28
VII.	RECOMENDACIONES.....	29
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	33



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La aspergilosis invasiva (AI) es la infección por hongos más común en huéspedes inmunodeprimidos. A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento de la AI, las tasas de mortalidad siguen siendo altas. A nivel mundial, se estima una incidencia acumulada anual de 250,000 casos de AI, con una tasa de mortalidad de aproximadamente 30 a 80 %. En el Perú, en el 2014 se estimó una prevalencia de 1,621 casos de AI.
- El tratamiento antimicótico de la AI suele ser prolongado, con una duración de varios meses a más de un año. En EsSalud, los pacientes con AI son tratados inicialmente con anfotericina B deoxicolato (terapia de inducción intravenosa) y luego, una vez estables, con azoles orales (voriconazol posaconazol o itraconazol) (terapia de mantenimiento). Sin embargo, basado en la opinión de expertos, es común que los pacientes con tratamiento prolongado presenten falla o intolerancia a la terapia de mantenimiento. Así, en un contexto clínico, en el que un paciente presenta falla o intolerancia a la terapia de mantenimiento con voriconazol oral y posaconazol oral, la única opción disponible a nivel institucional es el itraconazol oral. Sin embargo, la Red Prestacional Sabogal ha propuesto el uso de isavuconazol oral como alternativa al tratamiento con itraconazol oral, basándose en una mayor biodisponibilidad¹ y menor tasa de efectos adversos serios asociados a interacciones farmacológicas², lo que podría llevar a una mejor eficacia y seguridad comparativa. Cabe mencionar que para este grupo específico de pacientes con AI, no se disponen de datos epidemiológicos a nivel institucional.
- El objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de isavuconazol oral, en comparación con itraconazol oral, en pacientes adultos con aspergilosis invasiva con falla o intolerancia a voriconazol oral y posaconazol oral, que requieren terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato. Los desenlaces de interés fueron control de la infección fúngica invasiva, sobrevida global, mortalidad, calidad de vida y eventos adversos.
- Mediante una búsqueda sistemática de literatura, no se encontraron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o estudios observacionales que respondieran a la pregunta PICO de interés. Sin embargo, se identificó una guía de práctica clínica

¹ Los problemas de biodisponibilidad de las cápsulas de itraconazol están asociados principalmente con la necesidad de un entorno ácido para su absorción, por lo que se recomienda que sean administradas inmediatamente después de una comida.

² El itraconazol está contraindicado en coadministración con ciertos fármacos que son metabolizados por las enzimas CYP3A4 humanas ya que aumentan las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos, lo que puede conducir al aumento o a la prolongación de los efectos farmacológicos como de las reacciones adversas hasta tal punto que pueda aparecer una situación potencialmente grave.

(GPC) elaborada por la American Thoracic Society (ATS) que realizó recomendaciones específicas sobre la terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B (Limper et al. 2011).



- La GPC de la ATS recomienda el uso de itraconazol oral como tratamiento de mantenimiento posterior al tratamiento de inducción con anfotericina B intravenosa (no se especifica la formulación) (categoría B: evidencia moderada para respaldar una recomendación de uso; grado III: evidencia de opiniones de autoridades respetadas, que se basa en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos). La recomendación de uso de itraconazol oral se basó en la opinión de los expertos de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) (Stevens et al. 2000) y en dos estudios observacionales (Patterson et al. 2000; Nucci et al. 1994) que describen el uso secuencial de anfotericina B deoxicolato seguido de itraconazol oral en pacientes con AI y otras infecciones fúngicas invasivas, con tasas de respuesta clínica de 54 % a 66 %.
- Si bien la GPC de la ATS fue publicada en el 2011, las recomendaciones terapéuticas iniciales para la AI aún siguen vigentes y son consistentes con las recomendaciones presentadas en Dynamed³, donde también se recomienda el uso de itraconazol oral como terapia de mantenimiento tras la inducción con anfotericina B.
- Una limitación de la GPC de la ATS es que no hace recomendaciones específicas para los casos de falla o intolerancia previa al tratamiento con voriconazol oral y/o posaconazol oral. Sin embargo, con base en las recomendaciones de las GPC que evalúan el uso de terapias a largo plazo para tratar las formas crónicas de la aspergilosis, se consideró apropiado que en casos de falla o intolerancia a un azol oral, se haga un cambio a otro azol oral disponible, siempre que se descarten causas alternativas de empeoramiento clínico y/o radiológico, incluyendo niveles subterapéuticos de los azoles en sangre, infección bacteriana secundaria o empeoramiento de la enfermedad preexistente.
- Con respecto a los problemas de pobre biodisponibilidad e importantes interacciones farmacológicas descritos con el uso de itraconazol oral, las GPC consultadas concuerdan en recomendar la monitorización de los niveles plasmáticos de itraconazol (monitorización de fármacos terapéuticos o MFT) para corroborar que estos se encuentren dentro del rango terapéutico objetivo. Además, según la información de etiqueta, el itraconazol oral, al igual que el



³ DynaMed es un recurso de medicina que facilita información clínica basada en la evidencia. El contenido está escrito por un equipo de médicos y especialistas de clase mundial que sintetizan la evidencia, brindan un análisis objetivo y proveen orientación con detalles transparentes para ayudar en el proceso de toma de decisiones clínicas.



resto de azoles orales, incluido el isavuconazol oral, no debe usarse en coadministración con inhibidores o inductores del CYP3A4 para evitar eventos adversos significativos y debe administrarse inmediatamente después de una comida para mejorar su biodisponibilidad. En ese sentido, no existen argumentos para desestimar el uso de itraconazol oral en la población de interés, siempre que este vaya acompañado de la MFT y sea administrado de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta.

- Así, el IETSI tomó en cuenta los siguientes aspectos para la toma de decisión: i) no hay evidencia científica disponible que evalúe el uso de isavuconazol oral en comparación con itraconazol oral en la población de interés: pacientes con AI y falla o intolerancia a voriconazol y posaconazol tras la inducción con anfotericina B, ni en otras condiciones clínicas de aspergilosis, ii) no hay recomendaciones de GPC sobre el uso de isavuconazol oral en la población de interés, iii) la GPC de la ATS recomienda el uso de itraconazol oral como terapia de mantenimiento después de la inducción con anfotericina B, basado en la opinión de expertos y la experiencia clínica, iv) EsSalud dispone de itraconazol oral como alternativa terapéutica para la población de interés, v) existe consenso general sobre la realización de la MFT para corroborar los niveles terapéuticos de itraconazol oral, y de este modo, prevenir la falla terapéutica y/o los eventos adversos significativos, vi) además se debe tener en cuenta la información de etiqueta de itraconazol, con el fin de prevenir las interacciones farmacológicas potencialmente graves (contraindicaciones) y mejorar la biodisponibilidad (administración inmediatamente después de una comida), vii) Finalmente, debemos tomar en cuenta el precio de adquisición de isavuconazol oral. El IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable; dado que pondría en riesgo el financiamiento de otras intervenciones que sí han demostrado beneficios para los asegurados. Con todo ello, no es posible realizar una recomendación a favor del uso de isavuconazol oral en pacientes adultos con aspergilosis invasiva con falla o intolerancia a voriconazol oral y posaconazol oral, que requieren terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de isavuconazol oral en pacientes adultos con aspergilosis invasiva con falla o intolerancia a voriconazol oral y posaconazol oral, que requieren terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES



El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de isavuconazol oral, en comparación con itraconazol oral, en pacientes adultos con aspergilosis invasiva con falla o intolerancia a voriconazol oral y posaconazol oral, que requieren terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato. Así, la médica especialista en infectología, Ysabel Martens Chavez Santillan del Servicio de Infectología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso del producto farmacéutico isavuconazol oral no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial de la Red Prestacional Sabogal

P	Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de aspergilosis invasiva que no se puede manejar con voriconazol o ha presentado falla clínica a su uso
I	Isavuconazol 200 mg tabletas vía oral
C	Voriconazol 200 mg tabletas
O	Control de infección fúngica invasiva Menor morbimortalidad Respuesta micológica y clínica adecuada en menor tiempo Farmacocinética y farmacodinámica lineal Costo efectivo

P=población, I=intervención, C=comparador y O=outcome o desenlace

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizaron las consultas correspondientes vía correo electrónico al médico especialista en medicina interna Gabriel Vidal Domínguez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de EsSalud. De este modo, con fecha 18 de agosto de 2020, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Paciente adulto con diagnóstico de aspergilosis invasiva con falla** o intolerancia*** a voriconazol oral y posaconazol oral, que requiere terapia de mantenimiento† posterior a terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato (intravenoso)
I	Isavuconazol oral



C	Itraconazol oral
O	Control de la infección fúngica invasiva Sobrevida global Mortalidad Calidad de vida Eventos adversos

**Falla al tratamiento debido a progresión de la enfermedad (evidencia radiológica) o empeoramiento clínico.

***Toxicidad clínicamente significativa que resulta en la discontinuación del tratamiento.

†Condición estable durante el tratamiento.

B. ASPECTOS GENERALES

La aspergilosis invasiva (AI) es la infección por hongos más común en huéspedes inmunodeprimidos. Es causada por especies de *Aspergillus*, principalmente *A. fumigatus*. Los factores de riesgo más frecuentes de infección incluyen la neutropenia y el uso de glucocorticoides. Otros factores de riesgo incluyen el trasplante de células hematopoyéticas, el trasplante de órganos sólidos (en particular trasplante de pulmón), el uso de agentes biológicos y las enfermedades pulmonares (Patterson 2020). A nivel mundial, se estima una incidencia acumulada anual de 250,000 casos de AI, con una tasa de mortalidad de aproximadamente 30 a 80 % (Bongomin et al. 2017). En el Perú, en el 2014 se estimó una prevalencia de 1,621 casos de AI (Bustamante, Denning, and Campos 2017).



La AI afecta con mayor frecuencia a los pulmones. La enfermedad puede presentarse con varios signos y síntomas: fiebre, dolor de pecho, dificultad para respirar, tos y/o hemoptisis. Sin embargo, la ausencia de síntomas no debe desalentar la consideración de este diagnóstico en el paciente que tiene factores de riesgo de enfermedad, ya que los pacientes neutropénicos frecuentemente presentan fiebre en ausencia de síntomas pulmonares localizados (Kauffman 2020). La AI pulmonar (la forma más común de AI) se manifiesta típicamente como nódulos únicos o múltiples con o sin cavitación, consolidación fragmentaria o segmentaria o infiltrados peribronquiales con o sin patrones de "árbol en gemación"⁴. En presencia de una enfermedad angioinvasiva⁵, *Aspergillus spp.* puede diseminarse más allá del tracto respiratorio a múltiples órganos diferentes (Kauffman 2020).



⁴ El patrón de "árbol en gemación" constituye un hallazgo imagenológico observado en tomografía computarizada de alta resolución de pulmón. Este se caracteriza por la presencia de nódulos centrolobulillares de 2-4 mm o pequeñas lesiones tubulares con morfología arborescente.

⁵ La aspergilosis angioinvasiva se caracteriza por la invasión de arterias pulmonares de pequeño y mediano tamaño por hifas de *Aspergillus* que producen una trombosis con isquemia, necrosis tisular y, finalmente, diseminación hematogena sistémica.

El diagnóstico de IA en pacientes con sospecha de infección se basa principalmente en el cultivo de *Aspergillus spp.*, la cuantificación del antígeno de galactomanano y técnicas basadas en la amplificación del ácido desoxirribonucleico fúngico mediante la reacción en cadena de la polimerasa. La sensibilidad de los cultivos suele ser baja, pero proporciona información sobre epidemiología y susceptibilidad antifúngica (García-Vidal et al. 2019).



El tratamiento antimicótico es esencial en los pacientes con diagnóstico sospechoso o definitivo de IA. El manejo óptimo implica el diagnóstico temprano y el inicio temprano de la terapia antifúngica. La terapia suele ser prolongada, con una duración de varios meses a más de un año, con una duración individualizada según la respuesta clínica de cada paciente. Los requisitos previos para interrumpir el tratamiento incluyen resolución clínica y radiográfica, aclaramiento microbiológico y reversión de la inmunosupresión. Se debe considerar la reinstalación de la terapia en pacientes que han respondido si se restablece la inmunosupresión o si el paciente requiere terapia citotóxica adicional u otro trasplante de células madre hematopoyéticas (Limper et al. 2011; Patterson 2020). Según la Infectious Diseases Society of America (IDSA), una secuencia lógica y atractiva de tratamiento es utilizar primero la terapia intravenosa (terapia de inducción) (por ejemplo, anfotericina B), al menos hasta que se detenga la progresión de la enfermedad, y luego seguir con la terapia oral con azoles para un tratamiento prolongado en pacientes estables (terapia de mantenimiento) (Stevens et al. 2000; Patterson et al. 2016). En la actualidad se encuentran disponibles cuatro agentes orales contra *Aspergillus* (azoles orales): itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol.



En EsSalud, los pacientes con IA son tratados inicialmente con anfotericina B deoxicolato y luego, una vez estables, con azoles orales (se prefiere el uso de voriconazol con respecto a otros azoles disponibles en la institución: posaconazol e itraconazol). Sin embargo, basado en la opinión de expertos, es común que los pacientes con tratamiento prolongando presenten falla o intolerancia a la terapia de mantenimiento. Así, en un contexto clínico, en el que un paciente presenta falla o intolerancia a la terapia de mantenimiento con voriconazol oral y posaconazol oral, la única opción disponible a nivel institucional es el itraconazol oral. Sin embargo, la Red Prestacional Sabogal ha propuesto el uso de isavuconazol oral como alternativa al tratamiento con itraconazol oral, basándose en una mayor biodisponibilidad y menor tasa de efectos adversos serios asociados a interacciones farmacológicas, lo que puede influenciar positivamente sobre la eficacia y la seguridad comparativa del medicamento.



Cabe mencionar que los problemas de biodisponibilidad disminuida de las cápsulas de itraconazol están asociados principalmente con la necesidad de un entorno ácido para su absorción y las interacciones farmacológicas potencialmente graves con su uso en coadministración con ciertos fármacos que son metabolizados por las enzimas CYP3A4 humanas (por ejemplo, ciertos medicamentos antineoplásicos, antivirales, inmunosupresores y antiarrítmicos [ver lista completa en etiqueta del medicamento]) (no

hay datos numéricos sobre la casuística) (U.S. Food and Drug Administration 2020; DIGEMID - MINSA 2020a; Domínguez-Gil Hurlé, Sánchez Navarro, and García Sánchez 2006). Debido a estas limitaciones, el itraconazol rara vez se recomienda en pacientes con AI en fase aguda, y su uso se reserva para pacientes con presentaciones de la enfermedad menos graves o menos invasivas (Patterson et al. 2016).



Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de isavuconazol oral, en comparación con itraconazol oral, en pacientes adultos con aspergilosis invasiva con falla o intolerancia a voriconazol oral y posaconazol oral, que requieren terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ISAVUCONAZOL ORAL

Isavuconazol oral

El isavuconazol es un antimicótico de uso sistémico que inhibe la síntesis de ergosterol (un componente principal de la membrana celular fúngica) mediante la inhibición de la enzima dependiente del citocromo P450 lanosterol 14-alfa-desmetilasa, responsable de la conversión de lanosterol en ergosterol. Esto da como resultado una acumulación de los precursores de esteroides metilados y una reducción del ergosterol en el interior de la membrana celular, debilitando así la estructura y función de la membrana celular del hongo (U.S. Food and Drug Administration 2020).



El nombre comercial de isavuconazol es CRESEMBA y se encuentra disponible como cápsulas que contienen 186 mg de sulfato de isavuconazonio (equivalente a 100 mg de isavuconazol) (U.S. Food and Drug Administration 2020). El isavuconazol es comercializado en los Estados Unidos por Astellas Pharma US, en Europa por Basilea, y en Latinoamérica por Grupo Biotoscana y Basilea Pharmaceutica International Ltd.

A nivel internacional, la comercialización de isavuconazol ha sido autorizada por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para su uso en pacientes adultos con aspergilosis invasiva (U.S. Food and Drug Administration 2020; European Medicines Agency 2020). A nivel nacional, la comercialización de este medicamento ha sido autorizada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para la misma indicación (DIGEMID - MINSA 2020b; DIGEMID - MINSA 2020a). El isavuconazol no se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



Según la información de etiqueta, la dosis de carga recomendada es de 372 mg de sulfato de isavuconazonio (equivalente a 200 mg de isavuconazol) cada 8 horas por 6 dosis (48 horas) vía oral (2 cápsulas) y la dosis de mantenimiento recomendada es de 372 mg de sulfato de isavuconazonio (equivalente a 200 mg de isavuconazol) una vez al día por vía oral (2 cápsulas) comenzando 12 a 24 horas después de la última dosis

de carga. Las reacciones adversas más frecuentes son: náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, pruebas de química hepática elevadas, hipopotasemia, estreñimiento, disnea, tos, edema periférico y dolor de espalda. Dado que se han reportado reacciones hepáticas serias, se recomienda que se realicen pruebas de función hepática al inicio y durante el curso de la terapia con isavuconazol. Las contraindicaciones de uso incluyen la coadministración con inhibidores e inductores potentes del CYP3A4 (U.S. Food and Drug Administration 2020; DIGEMID - MINSa 2020a).

En Perú, el isavuconazol oral (CRESEMBA 100 mg) tiene registro sanitario vigente (EE06195), con fecha de vencimiento 23 de julio de 2023 y titular BIOTOSCANA FARMA DE PERU S.A.C (DIGEMID - MINSa 2020b).

Itraconazol oral

El itraconazol es un antimicótico de uso sistémico que inhibe la 14 α -desmetilasa fúngica, dando lugar a una reducción drástica del ergosterol y una interrupción de la síntesis de la membrana por los hongos (U.S. Food and Drug Administration 2020). Este se encuentra disponible como cápsulas que contienen 100 mg de itraconazol y es comercializado por múltiples compañías farmacéuticas como medicamento genérico o de marca.

A nivel internacional, la comercialización de itraconazol ha sido autorizada por la FDA para su uso en pacientes inmunodeprimidos y no inmunodeprimidos con aspergilosis pulmonar y extrapulmonar, en pacientes intolerantes o refractarios a la terapia con anfotericina B (U.S. Food and Drug Administration 2020). A nivel nacional, la comercialización de este medicamento ha sido autorizada por la DIGEMID para el tratamiento de larga duración de pacientes con aspergilosis (DIGEMID - MINSa 2020b; DIGEMID - MINSa 2020a). El itraconazol se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Según la información de etiqueta, la dosis recomendada para tratar la aspergilosis es de 200 mg una vez al día durante una duración media de 2 a 5 meses. Se recomienda aumentar la dosis hasta 200 mg dos veces al día en caso de enfermedad invasiva o diseminada. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en el tratamiento con itraconazol son dolor de cabeza, dolor abdominal y náuseas. El itraconazol está contraindicado en coadministración con ciertos fármacos que son metabolizados por las enzimas CYP3A4 humanas ya que aumentan las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos, lo que puede conducir al aumento o a la prolongación de los efectos farmacológicos como de las reacciones adversas hasta tal punto que pueda aparecer una situación potencialmente grave. En los casos de disfunción hepática, neuropatía periférica y pérdida auditiva atribuible a itraconazol, se recomienda suspender el tratamiento (U.S. Food and Drug Administration 2020; DIGEMID - MINSa 2020a). Adicionalmente, la etiqueta de itraconazol aprobada por la FDA tiene una "advertencia

de recuadro negro⁶ que alerta sobre los potenciales efectos adversos de insuficiencia cardiaca congestiva e interacciones medicamentosas.

En la tabla 3 se muestran los registros sanitarios vigentes de itraconazol oral autorizados por la DIGEMID (DIGEMID - MINSA 2020b).

Tabla 3. Registros sanitarios vigentes de itraconazol autorizados por la DIGEMID.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
1	EE01343	MICORAL 100 mg	Cápsula	FARMINDUSTRIA S.A.	10/7/2020 (*)
2	E13744	CANDITRAL 100 mg	Cápsula	GLENMARK PHARMACEUTICALS PERU S.A.	23/3/2021
3	E18418	SPORANOX 100 mg	Cápsula	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.	25/5/2021
4	EE02702	SPORANOX 100 mg	Cápsula	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.	25/5/2021
5	EE03159	CANDITRAL 100 mg	Cápsula	GLENMARK PHARMACEUTICALS PERU S.A.	23/3/2021
6	EE05974	ITRACOPHARM 100 mg	Cápsula	OQ PHARMA S.A.C.	16/5/2023
7	EE06774	ITRAISDIN 50 mg	Cápsula	ISDIN PERU S.A.C	19/12/2023
8	EE06961	ITRACONAZOL 100 mg	Cápsula	FARMINDUSTRIA S.A.	24/7/2022
9	EE07253	ITRAMILAB 100 mg	Cápsula	DROGUERIA LIPARMA S.A.C	29/4/2024
10	EE07294	ENITRAX 100 mg	Cápsula	UNIMED DEL PERU S.A.	7/5/2024
11	EE07823	TRACONAZOL 100 mg	Cápsula	REPRESENTACIONES DIPHASAC SOCIEDAD ANONIMA CERRADA	23/9/2024
12	EE07824	DICONAZOL 100 mg	Cápsula	REPRESENTACIONES DIPHASAC SOCIEDAD ANONIMA CERRADA	23/9/2024
14	EG3682	ITRACONAZOL 100 mg	Cápsula	FARMINDUSTRIA S.A.	24/7/2022
15	EN00865	NEOZOL 100 mg	Cápsula	INSTITUTO QUIMIOTERAPICO S.A.	26/9/2023
16	EN00888	ITRAMICOL 100 mg	Cápsula	LABORATORIOS AC FARMA S.A	5/2/2023

⁶ Una "advertencia de recuadro negro" de la FDA es un aviso para los consumidores de que un medicamento recetado aprobado puede tener efectos secundarios graves y potencialmente fatales.



Nº	Registro sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
17	EN01252	ITRACONAZOL 100 mg	Cápsula	MEDROCK CORPORATION SOCIEDAD ANONIMA CERRADA	29/5/2023
18	EN02472	ITRACONAZOL 100 mg	Cápsula	INSTITUTO QUIMIOTERAPICO S.A.	4/5/2021
19	EN03806	ITRACONAZOL 100 mg	Cápsula	LABORATORIOS AC FARMA S.A.	4/9/2021
20	EN04097	ITRAZOL 100 mg	Cápsula	MEDROCK CORPORATION SOCIEDAD ANONIMA CERRADA	26/5/2023
21	NG2769	ITRACONAZOL 100 mg	Cápsula	INSTITUTO QUIMIOTERAPICO S.A.	4/5/2021

(*) La vigencia del registro sanitario de este producto, se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de Reinscripción presentada (Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2011-SA y Primera Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA)
 Fuente: Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos – DIGEMID 2020. Disponible en:
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

Costos de adquisición de isavuconazol oral e itraconazol oral

Dado que no se encontró información sobre el precio de isavuconazol oral (CRESEMBA) a nivel institucional (sistema de información SAP de EsSalud) o nacional (observatorio de precios de DIGEMID), se consultaron las listas de precios de medicamentos de otros países de la Región. Según la Lista de Precios de Medicamentos de Brasil (<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>), el precio de venta máximo para el gobierno de Brasil⁷ para el producto CRESEMBA en presentación de 100 mg cápsula dura x 14 unidades varía entre R\$2,673.60 a R\$2,983.18 reales brasileños (incluyendo impuestos del 12 al 20 %), respectivamente (precios actualizados con fecha 03 de agosto de 2020), que es equivalente a S/ 1,778.62 – S/ 1,984.65 soles peruanos (tasa de cambio a soles peruanos = 0.665, fecha 13 de agosto de 2020, <https://www.xe.com/currencyconverter/>). En la tabla 4 se muestran los costos estimados del tratamiento con isavuconazol oral e itraconazol oral.

⁷ El precio de venta máximo para el Gobierno de Brasil (PMVG) es el resultado de la aplicación del coeficiente de ajuste de precio (CAP) en el precio de fábrica (PF), $PMVG = PF * (1 - CAP)$. El CAP, regulado por la Resolución No. 3, del 2 de marzo de 2011, es un descuento obligatorio mínimo que se aplica cada vez que se realizan las ventas de los medicamentos enumerados en el Comunicado No. 15, con fecha 31 de agosto de 2017 - Versión consolidada o para cumplir con una orden judicial. Según el Comunicado de Prensa No. 11, con fecha 19 de diciembre de 2019, el CAP es de 20.09 % (<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>).

En la tabla 4 se muestran los costos estimados del tratamiento con isavuconazol oral e itraconazol oral.

Tabla 4. Costos comparativos del tratamiento con isavuconazol oral e itraconazol oral.

Medicamento	Costo/unidad S/	Posología de terapia de mantenimiento	Costo por 28 días S/
CRESEMBA (Isavuconazol) 100 mg	127.04 – 141.76 ^a	200 mg por día	7,114.24 – 7,938.56
Itraconazol 100 mg	0.42 ^b	400 mg por día	46.80

Fuente: ^a Estimación basada en el precio de venta máximo para el Gobierno de Brasil (precios actualizados con fecha 03 de agosto de 2020). ^b Sistema Informático SAP - EsSalud, 2020 (Sistema SAP - EsSalud 2020)



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de isavuconazol oral, en comparación con itraconazol oral, en pacientes adultos con aspergilosis invasiva con falla o intolerancia a voriconazol oral y posaconazol oral, que requieren terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato. Se utilizaron las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS, priorizándose la evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Healthcare Improvement Scotland, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en aspergilosis como American Thoracic Society (ATS), Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) y European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). Se hizo una búsqueda adicional en la página web del registro administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos aleatorizados).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos MeSH⁸ y términos libre junto con operadores booleanos acordes a cada una

⁸ Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 17 de agosto de 2020.

Las estrategias de búsquedas junto con los resultados obtenidos se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La búsqueda bibliográfica se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas con meta-análisis, ECA y/o estudios observacionales que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. La búsqueda se limitó a estudios en inglés y español. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales, los resúmenes de congresos y los estudios in vitro.

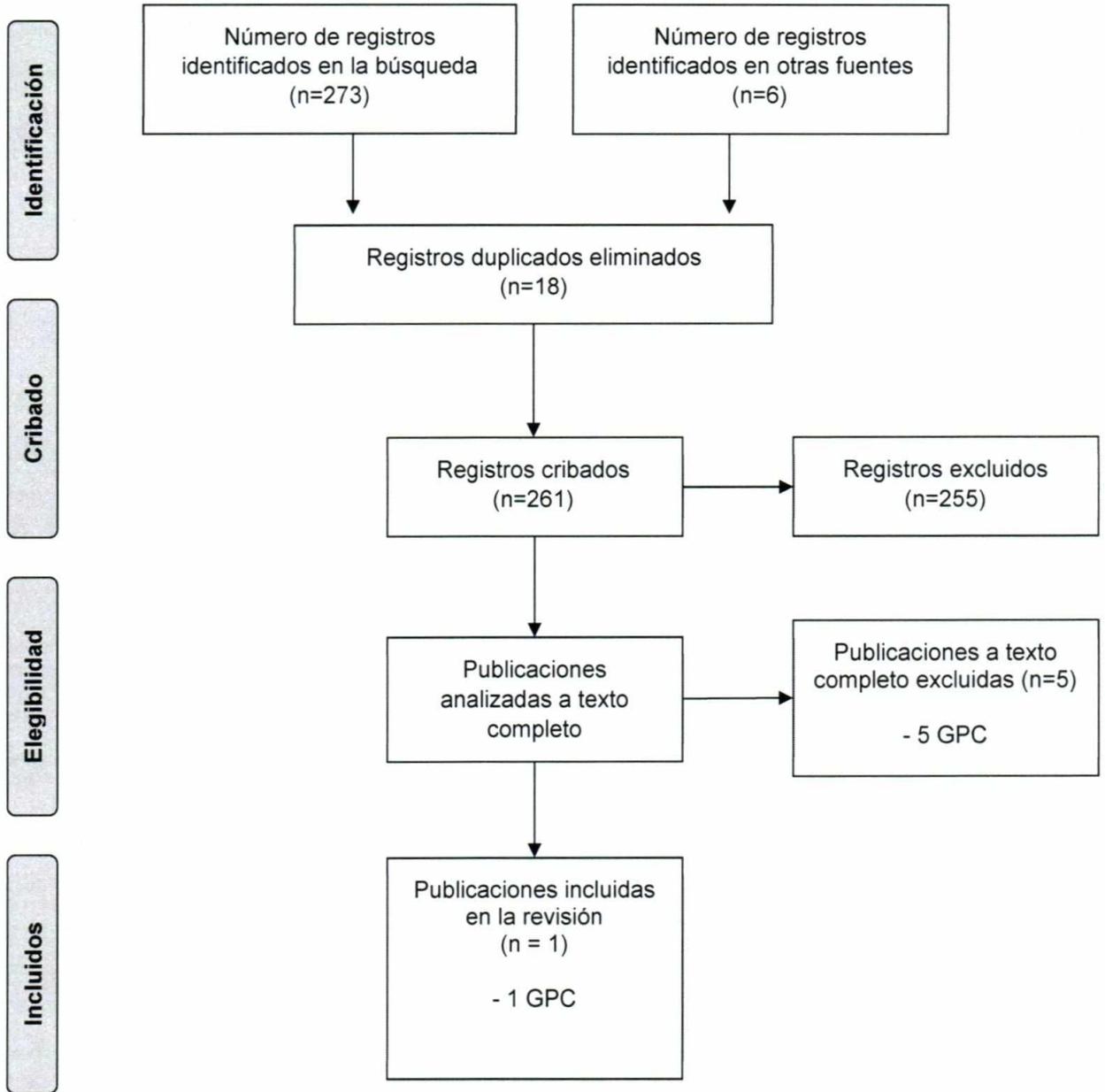
La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicaron de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías publicadas en los últimos diez años y que utilizaron una metodología basada en la búsqueda de la evidencia y el consenso de expertos, además de un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas. Se incluyeron GPC que brindaran recomendaciones en relación a la terapia de mantenimiento de pacientes tratados inicialmente con anfotericina B (deoxicolato o liposomal).



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



GPC=guía de práctica clínica, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de isavuconazol oral, en comparación con itraconazol oral, en pacientes adultos con aspergilosis invasiva con falla o intolerancia a voriconazol oral y posaconazol oral, que requieren terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato. A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S⁹, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.



Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Limper et al., 2011. *An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients* (Limper et al. 2011).

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

Las siguientes GPC fueron excluidas debido a que no brindaron recomendaciones en relación a la terapia de mantenimiento de pacientes tratados inicialmente con anfotericina B (deoxicolato o liposomal).

- Ruhnke et al., 2020. *Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients — Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)* (Ruhnke et al. 2020).
- Garcia-Vidal et al., 2019. *Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI* (Garcia-Vidal et al. 2019).
- Ullmann et al., 2018. *Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline* (Ullmann et al. 2018).



⁹ El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) Estudios individuales (*Studies* por sus siglas en inglés).

- Patterson et al., 2016. *Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America* (Patterson et al. 2016).
- Tissot et al., 2017. *ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients* (Tissot et al. 2017).

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

No se identificaron ETS que evaluaran la pregunta PICO de interés.

Revisiones sistemáticas

No se identificaron revisiones sistemáticas que respondieran a la pregunta PICO de interés.

Ensayos clínicos aleatorizados

No se identificaron ECA que respondieran a la pregunta PICO de interés.

Estudios observacionales

No se identificaron estudios observacionales que respondieran a la pregunta PICO de interés.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados que respondieran a la pregunta PICO de interés.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica



Limper et al., 2011. *An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients* (Limper et al. 2011)

Esta GPC elaborada por la American Thoracic Society de los Estados Unidos tuvo como objetivo desarrollar una declaración clínica concisa de las opciones terapéuticas actuales para tratar las infecciones fúngicas pulmonares y de cuidados críticos. El documento se centra en tres áreas: las micosis endémicas, que incluyen histoplasmosis, esporotricosis, blastomicosis y coccidioidomicosis; infecciones fúngicas de especial interés para los pacientes inmunodeprimidos y en estado crítico, como criptococosis, aspergilosis, candidiasis y neumonía por *Pneumocystis*; e infecciones fúngicas poco frecuentes y emergentes.



Para la elaboración de las recomendaciones, los autores revisaron la evidencia publicada en la literatura y utilizaron base de datos electrónicas, como PubMed y MEDLINE. Para la gradación de las recomendaciones y los niveles de evidencia, los autores utilizaron un sistema de gradación desarrollado por el *U.S. Preventive Services Task Force*. Este sistema clasifica las recomendaciones en las categorías A, B, C, D y E (en donde la categoría A representa una recomendación respaldada en buena evidencia) y los niveles de la evidencia en los grados I, II y III (en donde el grado I representa evidencia de al menos un ECA bien diseñado). Si bien uno de los trece autores de la guía declaró tener conflicto de interés con la compañía farmacéutica Astella (compañía que comercializa isavuconazol en los Estados Unidos), cabe mencionar que este documento fue publicado antes de la fecha de aprobación de isavuconazol (esto es, 2015).



Con respecto a la información de relevancia para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, se realizan las siguientes recomendaciones:

- No se recomienda el uso de itraconazol oral como tratamiento inicial para la aspergilosis invasiva. Sin embargo, una vez que se detiene la progresión de la enfermedad con anfotericina B intravenosa (no se especifica la formulación), el paciente puede pasar a **itraconazol oral** (categoría B: evidencia moderada para respaldar una recomendación de uso; grado III: evidencia de opiniones de autoridades respetadas, que se basa en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos). Esta recomendación se basó en la GPC de enfermedades causadas por *Aspergillus* elaborada por la IDSA en el año 2000 (Stevens et al. 2000).

Además, en la lista de terapias iniciales recomendadas para la AI se menciona el siguiente esquema:

- Anfotericina B liposomal intravenosa¹⁰ (3-5 mg/kg por día) hasta la mejoría (terapia de inducción), seguido de voriconazol oral (200 mg cada 12 horas) o **itraconazol oral** (400-600 mg por día) hasta la resolución o estabilización de todas las manifestaciones clínicas y radiográficas (terapia de mantenimiento).

Por otro lado, con respecto a la terapia antifúngica secuencial (terapia de inducción seguida de terapia de mantenimiento) para la aspergilosis, se menciona que hay reportes sobre el uso de anfotericina B (no se especifica la formulación) para tratar la enfermedad aguda, seguido del tratamiento de mantenimiento con **itraconazol oral**. Al respecto se citan dos estudios observacionales: el primero es una cohorte retrospectiva de pacientes con AI (n=595) (Patterson et al. 2000) y el segundo es una serie de casos de pacientes neutropénicos con infecciones fúngicas diseminadas (n=6) (Nucci et al. 1994).

El estudio de Patterson et al. reporta que los regímenes más comúnmente utilizados en la cohorte fueron anfotericina B deoxicolato solo (187 pacientes, 31 %) y anfotericina B deoxicolato seguido de itraconazol (93 pacientes, 16 %). Además, describe que la mediana de duración del tratamiento en aquellos pacientes que recibieron anfotericina B deoxicolato solo fue de 15 días (rango 1 a 116 días), mientras que, en aquellos pacientes que recibieron anfotericina B deoxicolato seguido de itraconazol, fue de 28 días para anfotericina B deoxicolato (no se reporta el rango) y de 35 días para itraconazol (no se reporta el rango). También se menciona que el 70 % de los pacientes que recibieron anfotericina B deoxicolato solo se encontraban severamente inmunosuprimidos¹¹, en comparación con el 52 % de los pacientes que recibieron anfotericina B deoxicolato seguido de itraconazol. En cuanto a la respuesta clínica¹² a la terapia antifúngica, se describe que la tasa de respuesta parcial o completa fue menor en los pacientes tratados con anfotericina B deoxicolato solo que en los tratados con anfotericina B deoxicolato seguido de itraconazol, tanto en la población general (32 % versus 54 %, $p < 0.001$) como en el subgrupo de pacientes severamente inmunosuprimidos (24 % versus 42 %, no se reporta el valor de p).

¹⁰ Si bien en la guía se describe el uso de anfotericina B liposomal como opción de tratamiento inicial para la AI, los autores son claros al mencionar que hasta la fecha no existen datos definitivos ni consensos de expertos que indiquen una mejor eficacia de cualquiera de las formulaciones lipídicas de anfotericina B sobre anfotericina B deoxicolato en el tratamiento de la AI. En tal sentido, añaden que la mejor indicación para el uso de una formulación lipídica sería la reducción de la toxicidad renal.

¹¹ Receptores de trasplantes de médula ósea autólogos o alogénicos o pacientes con neoplasia maligna hematológica.

¹² Las tasas de respuesta se definieron como completas si hubo resolución de todos los signos y síntomas atribuidos a la aspergilosis invasiva y cultivo de seguimiento negativo, si se realizó alguno. Una respuesta parcial se definió como la resolución de la mayoría, pero no de todos los signos y síntomas atribuidos al inicio del estudio a la aspergilosis.



Por su parte, el estudio de Nucci et al. describe los resultados del tratamiento secuencial con anfotericina B deoxicolato (1 mg/kg por día), seguido de itraconazol (200 mg cada 12 horas) cuando los neutrófilos alcanzaban los 500 mm^{-3} , en 6 pacientes neutropénicos con infecciones fúngicas diseminadas (3 casos de aspergiloma, 1 caso de sinusitis debido a *Aspergillus fumigatus*, 1 caso de candidiasis diseminada y 1 caso de infección por *Fusarium sp.*). Al respecto se menciona que cuatro de los seis pacientes respondieron al tratamiento¹³, mientras que los dos pacientes restantes fallecieron durante el mismo (el caso de candidiasis diseminada y el caso de infección por *Fusarium sp.*). Los cuatro pacientes que respondieron al tratamiento recibieron itraconazol por 51, 68, 69 y 80 días, respectivamente. No se reporta la duración del tratamiento con anfotericina B deoxicolato.

En la guía no se hacen recomendaciones específicas para casos de falla a o intolerancia a voriconazol y/o posaconazol en pacientes con AI que requieren terapia de mantenimiento.



Entre las limitaciones metodológicas, utilizando el domino 3 (rigor en la elaboración) del instrumento AGREE II, debe mencionarse que esta guía no proporciona información suficiente que permita al lector conocer cuáles fueron los métodos empleados para buscar y seleccionar la evidencia. Además, esta guía no fue revisada por expertos externos antes de su publicación y no se describe un procedimiento de actualización.

Análisis crítico

Esta GPC proporciona información relevante en relación a la pregunta PICO de interés. En primer lugar, recomienda el uso de itraconazol oral en pacientes que requieren terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B. Esta recomendación se basó en la opinión de los expertos de la IDSA y en estudios de baja calidad que reportan el uso de la terapia secuencia con anfotericina B deoxicolato seguido de itraconazol oral. Sin embargo, cabe resaltar que no se realizaron recomendaciones específicas para casos de falla o intolerancia previa a azoles como voriconazol y/o posaconazol. En segundo lugar, la guía brinda detalles sobre el esquema de tratamiento recomendado en terapias iniciales para la AI. Así describe el uso de itraconazol oral una vez que se alcanza la mejoría con la terapia de inducción intravenosa, a una dosis de 400 a 600 mg por día hasta la resolución o estabilización de todas las manifestaciones clínicas y radiográficas. Por otro lado, cabe mencionar que esta guía no brinda recomendaciones sobre el uso de isavuconazol como terapia de mantenimiento en la población de interés debido a su publicación se realizó antes de la aprobación de comercialización de isavuconazol.

¹³ La respuesta al tratamiento antifúngico se definió como la desaparición de la fiebre y la resolución de todas las pruebas clínicas, radiológicas y micológicas de la infección.

V. DISCUSIÓN



El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de isavuconazol oral, en comparación con itraconazol oral, en pacientes adultos con aspergilosis invasiva con falla o intolerancia a voriconazol oral y posaconazol oral, que requieren terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato. Los desenlaces de interés fueron control de la infección fúngica invasiva, sobrevida global, mortalidad, calidad de vida y eventos adversos. Se buscaron GPC, ETS, ECA y estudios observacionales que hayan evaluado la pregunta PICO de interés. Considerando que no hay estudios definitivos, ni consensos de expertos que indiquen una mejor eficacia de cualquiera de las formulaciones lipídicas de anfotericina B sobre la anfotericina B deoxicolato en el tratamiento de la AI (Limper et al. 2011; Patterson 2020), en la presente evaluación también se revisaron las recomendaciones de GPC en relación a las terapias de mantenimiento posteriores al uso de anfotericina B liposomal.



Con respecto a las GPC, solo se encontró un documento publicado en el año 2011 que realizó recomendaciones específicas sobre la terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B (Limper et al. 2011); sin embargo, es conveniente mencionar que esta guía se publicó antes de la aprobación de comercialización de isavuconazol por lo que no contiene recomendaciones sobre el uso de isavuconazol. Otro aspecto importante a mencionar es que la mayoría de GPC actualizadas no hace mención sobre el uso de terapias de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B. No se encontraron ETS o estudios que evaluaran el contexto clínico de interés. Tampoco se encontraron estudios que evaluaran el uso de isavuconazol oral versus itraconazol oral en otros contextos clínicos de la aspergilosis.



La GPC incluida en la presente evaluación fue elaborada por la American Thoracic Society de los Estados Unidos (Limper et al. 2011). Esta guía recomienda el uso de itraconazol oral como tratamiento de mantenimiento posterior al tratamiento de inducción con anfotericina B intravenosa (no se especifica la formulación) (categoría B: evidencia moderada para respaldar una recomendación de uso; grado III: evidencia de opiniones de autoridades respetadas, que se basa en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos). En la guía se menciona que el tratamiento de inducción debe administrarse hasta que se detenga la progresión de la enfermedad. La recomendación de uso de itraconazol oral como tratamiento de mantenimiento se basó en una GPC de la IDSA (Stevens et al. 2000) y en dos estudios observacionales (Patterson et al. 2000; Nucci et al. 1994) que describen el uso secuencial de anfotericina B deoxicolato seguido de itraconazol oral en pacientes con AI y otras infecciones fúngicas invasivas. Específicamente, la guía de la IDSA citada realiza una recomendación sobre el uso de itraconazol oral para continuar con la terapia a largo plazo cuando los pacientes responden a la terapia inicial intravenosa (recomendación basada en la opinión de expertos). Con respecto a los estudios

observacionales, estos describen una respuesta clínica al tratamiento con anfotericina B deoxicolato seguido de itraconazol oral en aproximadamente el 54 % al 66 % de los pacientes tratados.



Si bien esta GPC de la ATS tiene la desventaja de haber sido publicada en el 2011, las recomendaciones de terapias iniciales para la AI aún siguen vigentes y concuerdan con las recomendaciones presentadas en “Dynamed”, donde también se recomienda el uso de itraconazol oral como terapia de mantenimiento tras la inducción con anfotericina B (Dynamed [Internet] 2020). En ese sentido, las recomendaciones elaboradas por la ATS sobre el uso de itraconazol oral en la población de interés se consideran pertinentes y vigentes para fines del presente dictamen.

Una limitación importante de la GPC de la ATS es que no hace recomendaciones específicas para los casos de falla o intolerancia previa al tratamiento con voriconazol oral y/o posaconazol oral. Sin embargo, en este aspecto es posible tomar en cuenta las recomendaciones generales de las GPC sobre el uso de terapias para tratar las formas crónicas de la aspergilosis¹⁴. Cabe mencionar que en este grupo de pacientes comparte ciertas características con la población de interés del dictamen, como la terapia a largo plazo con azoles orales durante la fase estable de la enfermedad (Denning et al. 2016). Así, diversas GPC publicadas por expertos en la materia recomiendan que, en casos de falla o intolerancia a un azol oral, se haga un cambio a otro azol oral disponible (Sehgal et al. 2020; Alastruey-Izquierdo et al. 2018; Maghrabi and Denning 2017; Denning et al. 2016). Específicamente Sehgal et al. recomiendan el cambio siempre que se descarten causas alternativas del empeoramiento clínico y/o radiológico, incluyendo niveles subterapéuticos de los azoles en sangre, infección bacteriana secundaria o empeoramiento de la enfermedad preexistente. En ese sentido, para el caso de la población de interés del presente dictamen, el cambio de voriconazol oral o posaconazol oral a itraconazol oral para el tratamiento de mantenimiento en pacientes estables sería posible siempre y cuando se descarten causas alternativas de fracaso del tratamiento. Como recomendación adicional, se debe recalcar que el uso de azoles orales no es coherente en el caso de resistencia a los mismos (resistencia a múltiples azoles), en donde se opta por continuar con la terapia antifúngica intravenosa como última opción de tratamiento. En este aspecto, las GPC en mención son consistentes en recomendar el monitoreo de la resistencia antifúngica.



Así, considerando la ausencia de evidencia y de recomendaciones específicas sobre el uso de isavuconazol oral como terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato en pacientes con AI, se recurrió a la opinión de los especialistas clínicos de EsSalud para aclarar los motivos por los que se preferiría el uso de isavuconazol al itraconazol en este contexto clínico. De este modo, el médico

¹⁴ La aspergilosis pulmonar crónica es una enfermedad grave del pulmón dentro del espectro de la aspergilosis pulmonar, que generalmente tiene un curso progresivo. A diferencia de la aspergilosis invasiva, afecta a individuos aparentemente inmunocompetentes, quienes generalmente presentan una afección pulmonar preexistente.



especialista en medicina interna, doctor Gabriel Vidal Domínguez, quien participó como revisor clínico en la presente evaluación, refirió que el itraconazol oral es un medicamento que ha sido asociado con problemas de pobre biodisponibilidad^{15,16} e importantes interacciones farmacológicas¹⁷, por lo que raramente es usado en la práctica clínica en pacientes con AI. Debido a ello, se realizó una revisión adicional sobre el tema en las principales GPC especializadas en el tratamiento de la AI.

En cuanto a las recomendaciones generales para afrontar los problemas de biodisponibilidad y/o de interacciones farmacológicas asociadas a la medicación antifúngica, las GPC consultadas concuerdan en recomendar la monitorización de los niveles plasmáticos de los azoles (monitorización de fármacos terapéuticos o MFT) para corroborar que estos se encuentren dentro del rango terapéutico objetivo (Ullmann et al. 2018; Garcia-Vidal et al. 2019; Patterson et al. 2016; Limper et al. 2011). Además, las guías describen que la MFT es especialmente importante en poblaciones con mayor variabilidad farmacocinética¹⁸ (por ej., pacientes con función gastrointestinal deteriorada o disfunción hepática), cuando existe un cambio en la farmacocinética (por ej., un cambio de medicación intravenosa a medicación oral), cuando hay problemas de cumplimiento del tratamiento (se remarca que este es un problema especialmente importante con la terapia a largo plazo en el ámbito ambulatorio) y cuando hay sospecha de infección progresiva o de toxicidad por fármacos (Ullmann et al. 2018; Garcia-Vidal et al. 2019). Con respecto a la MFT de isavuconazol, si bien se informa que no hay datos disponibles que apoyen la necesidad de MFT de rutina para este agente, algunas guías describen que esta podría estar indicada en casos de fracaso del tratamiento, sospecha de interacciones medicamentosas o toxicidad (Ullmann et al. 2018; Patterson et al. 2016). Con respecto a las interacciones farmacológicas, la información de etiqueta, de itraconazol oral, al igual que el resto de azoles orales, incluido el isavuconazol oral, menciona que no debe usarse en coadministración con inhibidores o inductores del CYP3A4 para evitar eventos adversos significativos y debe administrarse inmediatamente después de una comida para mejorar su biodisponibilidad (U.S. Food and Drug Administration 2020; DIGEMID - MINSA 2020a).



De este modo, tras revisar las recomendaciones generales de MFT para azoles en el tratamiento de la AI, el equipo técnico evaluador del IETSI concluyó que no existen argumentos técnicos para desestimar el uso de itraconazol oral en la población de



¹⁵ Se denomina biodisponibilidad al grado y la velocidad con que una forma activa (el fármaco o uno de sus metabolitos) accede a la circulación, y alcanza de esta manera su lugar de acción.

¹⁶ Los problemas de biodisponibilidad de las cápsulas de itraconazol están asociados principalmente con la necesidad de un entorno ácido para su absorción, por lo que se recomienda que sean administradas inmediatamente después de una comida.

¹⁷ El itraconazol está contraindicado en coadministración con ciertos fármacos que son metabolizados por las enzimas CYP3A4 humanas ya que aumentan las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos, lo que puede conducir al aumento o a la prolongación de los efectos farmacológicos como de las reacciones adversas hasta tal punto que pueda aparecer una situación potencialmente grave.

¹⁸ La farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo e incluye la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción.

interés, siempre que este vaya acompañado de la MFT y sea administrado de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta.

Así, el IETSI tomó en cuenta los siguientes aspectos para la toma de decisión: i) no hay evidencia científica disponible que evalúe el uso de isavuconazol oral en comparación con itraconazol oral en la población de interés: pacientes con AI y falla o intolerancia a voriconazol y posaconazol tras la inducción con anfotericina B, ni en otras condiciones clínicas de aspergilosis, ii) no hay recomendaciones de GPC sobre el uso de isavuconazol oral en la población de interés, iii) la GPC de la ATS recomienda el uso de itraconazol oral como terapia de mantenimiento después de la inducción con anfotericina B, basado en la opinión de expertos y la experiencia clínica, iv) EsSalud dispone de itraconazol oral como alternativa terapéutica para la población de interés, v) existe consenso general sobre la realización de la MFT para corroborar los niveles terapéuticos de, y de este modo, prevenir la falla terapéutica y/o los eventos adversos significativos, vi) además se debe tener en cuenta la información de etiqueta de itraconazol, con el fin de prevenir las interacciones farmacológicas potencialmente graves (contraindicaciones) y mejorar la biodisponibilidad (administración inmediatamente después de una comida), vii) Finalmente, debemos tomar en cuenta el precio de adquisición de isavuconazol oral. El IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable; dado que pondría en riesgo el financiamiento de otras intervenciones que sí han demostrado beneficios para los asegurados. Con todo ello, no es posible realizar una recomendación a favor del uso de isavuconazol oral en pacientes adultos con aspergilosis invasiva con falla o intolerancia a voriconazol oral y posaconazol oral, que requieren terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de isavuconazol oral, en comparación con itraconazol oral, en pacientes adultos con aspergilosis invasiva con falla o intolerancia a voriconazol oral y posaconazol oral, que requieren terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato.
- En la presente evaluación no se encontró evidencia que sustentara un mayor beneficio con isavuconazol oral en lugar de itraconazol oral en pacientes adultos con aspergilosis invasiva con falla o intolerancia a voriconazol oral y posaconazol oral, que requieren terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato. Sin embargo, se identificaron recomendaciones vigentes basadas en la opinión de expertos y la experiencia clínica que abordaron el tema en cuestión. Así, tanto en la GPC de la ATS como en DynaMed se realizaron recomendaciones a favor del uso de itraconazol oral como terapia de mantenimiento luego de la inducción con anfotericina B intravenosa (deoxicolato o liposomal). Además, en el contexto específico de falla o intolerancia a azoles orales, se identificaron recomendaciones de GPC a favor del cambio de un azol a otro en pacientes con aspergilosis tratados a largo plazo con azoles orales. Por otro lado, no se encontraron recomendaciones sobre el uso de isavuconazol oral en el contexto clínico de interés.
- Así, considerando la ausencia de evidencia que apoye la superioridad de isavuconazol oral sobre itraconazol oral en la población de interés, las recomendaciones de GPC a favor del uso de itraconazol oral en el contexto clínico de interés y la disponibilidad de itraconazol oral en la institución, cuyo costo es 150 veces menor que el costo de isavuconazol oral, no es posible hacer una recomendación a favor del uso de isavuconazol oral.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de isavuconazol oral en pacientes adultos con aspergilosis invasiva con falla o intolerancia a voriconazol oral y posaconazol oral, que requieren terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato.



VII. RECOMENDACIONES

Se tiene disponible el producto farmacéutico itraconazol oral para el tratamiento de pacientes adultos con aspergilosis invasiva con falla o intolerancia a voriconazol oral y posaconazol oral, que requieren terapia de mantenimiento posterior a la terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato. Además, se recomienda que su uso vaya acompañado de la monitorización de fármacos terapéuticos. En caso identificar nueva evidencia que responda a pregunta PICO de interés, los especialistas pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alastruey-Izquierdo, Ana, Jacques Cadranel, Holger Flick, Cendrine Godet, Christophe Hennequin, Martin Hoenigl, Chris Kosmidis, et al. 2018. "Treatment of Chronic Pulmonary Aspergillosis: Current Standards and Future Perspectives." *Respiration* 96 (2): 159–70. doi:10.1159/000489474.

Bongomin, Felix, Sara Gago, Rita O. Oladele, and David W. Denning. 2017. "Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—estimate Precision." *Journal of Fungi* 3 (57). doi:10.3390/jof3040057.

Bustamante, B., D. W. Denning, and P. E. Campos. 2017. "Serious Fungal Infections in Peru." *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 36 (6). *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*: 943–48. doi:10.1007/s10096-017-2924-9.

Denning, David W., Jacques Cadranel, Catherine Beigelman-Aubry, Florence Ader, Arunaloake Chakrabarti, Stijn Blot, Andrew J. Ullmann, George Dimopoulos, and Christoph Lange. 2016. "Chronic Pulmonary Aspergillosis: Rationale and Clinical Guidelines for Diagnosis and Management." *European Respiratory Journal* 47 (1): 45–68. doi:10.1183/13993003.00583-2015.

DIGEMID - MINSA. 2020a. "Consulta de Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas." Accessed August 12. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.asp>.

———. 2020b. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed August 12. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Domínguez-Gil Hurlé, A., A. Sánchez Navarro, and M. J. García Sánchez. 2006. "Therapeutic Drug Monitoring of Itraconazole and the Relevance of Pharmacokinetic Interactions." *Clinical Microbiology and Infection* 12 (SUPPL. 7): 97–106. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01611.x.

Dynamed [Internet]. 2020. "Invasive Aspergillosis [Updated 2019 Jul 30]." *Record No. T115708*. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115708>.

European Medicines Agency. 2020. "Find Medicines." Accessed August 12. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

García-Vidal, Carolina, Ana Alastruey-Izquierdo, Manuela Aguilar-Guisado, Jordi Carratalà, Carmen Castro, Mario Fernández-Ruiz, José María Aguado, et al. 2019. "Executive Summary of Clinical Practice Guideline for the Management of Invasive Diseases Caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI." *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 37 (8): 535–41. doi:10.1016/j.eimc.2018.03.018.

Kauffman, Carol A. 2020. "Epidemiology and Clinical Manifestations of Invasive Aspergillosis (Updated Aug 14, 2019)." In *UpToDate [Internet]*, edited by Daniel J Sexton and Sheila Bond. Waltham, MA: UpToDate. www.uptodate.com.





Limper, Andrew H., Kenneth S. Knox, George A. Sarosi, Neil M. Ampel, John E. Bennett, Antonino Catanzaro, Scott F. Davies, et al. 2011. "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* 183: 96–128. doi:10.1164/rccm.2008-740ST.

Maghrabi, Firas, and David W. Denning. 2017. "The Management of Chronic Pulmonary Aspergillosis: The UK National Aspergillosis Centre Approach." *Current Fungal Infection Reports* 11 (4). Current Fungal Infection Reports: 242–51. doi:10.1007/s12281-017-0304-7.

Nucci, M., W. Pulcheri, P. C. Bacha, N. Spector, Maria J. Caiuby, Rosane O. Costa, and H. P. de Oliveira. 1994. "Amphotericin B Followed by Itraconazole in the Treatment of Disseminated Fungal Infections in Neutropenic Patients." *Mycoses* 37: 433–37. doi:10.1111/j.1439-0507.1994.tb00395.x.

Patterson, Thomas F., William R. Kirkpatrick, Mary White, John W. Hiemenz, John R. Wingard, Bertrand Dupont, Michael G. Rinaldi, David A. Stevens, and John R. Graybill. 2000. "Invasive Aspergillosis: Disease Spectrum, Treatment Practices, and Outcomes." *Medicine* 79 (4): 250–60.



Patterson, Thomas F., George R. Thompson, David W. Denning, Jay A. Fishman, Susan Hadley, Raoul Herbrecht, Dimitrios P. Kontoyiannis, et al. 2016. "Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America." *Clinical Infectious Diseases* 63 (4): e1–60. doi:10.1093/cid/ciw326.

Patterson, Thomas F. 2020. "Treatment and Prevention of Invasive Aspergillosis (Updated Jul 18, 2020)." In *UpToDate [Internet]*, edited by Carol A Kauffman and Sheila Bond. Waltham, MA: UpToDate. www.uptodate.com.

Ruhnke, Markus, Oliver A. Cornely, Martin Schmidt-Hieber, Nael Alakel, Boris Boell, Dieter Buchheidt, Maximilian Christopeit, et al. 2020. "Treatment of Invasive Fungal Diseases in Cancer Patients—Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)." *Mycoses* 63 (7): 653–82. doi:10.1111/myc.13082.

Sehgal, Inderpaul Singh, Sahajal Dhooria, Valliappan Muthu, Kuruswamy Thurai Prasad, and Ritesh Agarwal. 2020. "An Overview of the Available Treatments for Chronic Cavitary Pulmonary Aspergillosis." *Expert Review of Respiratory Medicine* 14 (7). Taylor & Francis: 715–27. doi:10.1080/17476348.2020.1750956.



Sistema SAP - EsSalud. 2020. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

Stevens, David A., Virginia L. Kan, Marc A. Judson, Vicki A. Morrison, Stephen Dummer, David W. Denning, John E. Bennett, Thomas J. Walsh, Thomas F. Patterson, and George A. Pankey. 2000. "Practice Guidelines for Diseases Caused by Aspergillus. Infectious Diseases Society of America." *Clinical Infectious Diseases* 30: 696–709. doi:10.1086/313756.

Tissot, Frederic, Samir Agrawal, Livio Pagano, Georgios Petrikos, Andreas H. Groll, Anna Skiada, Cornelia Lass-Flörl, Thierry Calandra, Claudio Viscoli, and Raoul Herbrecht. 2017. "ECIL-6 Guidelines for the Treatment of Invasive Candidiasis, Aspergillosis and Mucormycosis in Leukemia and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients." *Haematologica* 102 (3): 433–44. doi:10.3324/haematol.2016.152900.

U.S. Food and Drug Administration. 2020. "FDA Approved Drug Products." Accessed August 12. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Ullmann, A. J., J. M. Aguado, S. Arikan-Akdagli, D. W. Denning, A. H. Groll, K. Lagrou, C. Lass-Flörl, et al. 2018. "Diagnosis and Management of Aspergillus Diseases: Executive Summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS Guideline." *Clinical Microbiology and Infection* 24 (1): e1–38. doi:10.1016/j.cmi.2018.01.002.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed



Base de datos	PubMed		Resultado
	Fecha de búsqueda: 17 de agosto de 2020		
Estrategia	#1	Isavuconazole[Supplementary Concept] OR Isavuconazole[tiab] OR Cresemba[tiab] OR isavuconazonium sulfate[tiab]	499
	#2	"Aspergillois"[Mesh] OR Aspergill*[tiab]	55295
	#3	#1 AND #2	220

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library



Base de datos	Cochrane Library		Resultado
	Fecha de búsqueda: 17 de agosto de 2020		
Estrategia	#1	Isavuconazole:ti,ab,kw	52
	#2	Cresemba:ti,ab,kw	1
	#3	#1 OR #2	52

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS



Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 17 de agosto de 2020		
Estrategia	#1	Isavuconazol\$ OR Cresemba [Words]	1