



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° 010-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE POSACONAZOL COMO PROFILAXIS  
ANTIFÚNGICA EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS SEVEROS POR  
QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN O TRASPLANTE ALOGÉNICO DE  
MÉDULA ÓSEA, CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA CON ALTO  
RIESGO DE INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-  
IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Febrero, 2017



IETSI  
INSTITUTO  
DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS  
EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Rosario Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Francis Janice Rojas Rodríguez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Luis Enrique Hercilla Vásquez – Médico Infectólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren -ESSALUD



## CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de posaconazol como profilaxis antifúngica en pacientes neutropénicos severos por quimioterapia de inducción o trasplante alogénico de médula ósea, con neoplasia hematológica con alto riesgo de infección fúngica invasiva. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 010-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

## LISTA DE ABREVIATURAS

	CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
	DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
	ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
	ECIL	Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia
	EMA	Agencia de Medicamentos Europea
	ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
	FDA	Food and Drug Administration
	GCP	Guía de Práctica Clínica
	GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
	IDSA	Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas
	IFI	Infección fúngica invasiva
	NICE	Instituto Nacional de Salud y Excelencia en Cuidado
	NGC	The National Guideline of Clearinghouse
	OR	Odds Ratio
	RS	Revisión Sistemática

## CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES .....	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS .....	9
III. METODOLOGIA.....	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	11
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	12
IV. RESULTADOS.....	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	14
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	14
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	14
ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA.....	17
iii. ENSAYOS CLÍNICOS.....	19
V. DISCUSIÓN.....	24
VI. CONCLUSIONES.....	26
VII. RECOMENDACIONES.....	27
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	28
ANEXO N°1: Condiciones de uso .....	30



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La necesidad de probar una terapia profiláctica con posaconazol surge a partir de la urgencia de tratar una patología infecciosa grave y potencialmente letal como lo son las infecciones invasivas fúngicas (IFIs). Al ser una enfermedad de alta mortalidad y además de baja prevalencia, existen pocos ensayos clínicos aleatorizados que respalden el tratamiento de pacientes en alto riesgo de IFIs. Posaconazol ha sido propuesto como un tratamiento profiláctico para pacientes inmunocomprometidos en alto riesgo de contraer este tipo de infecciones.
- El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de posaconazol como profilaxis antifúngica en pacientes neutropénicos severos por quimioterapia de inducción o trasplante alogénico de médula ósea, con neoplasia hematológica con alto riesgo de infección fúngica invasiva.
- Se encontró gran cantidad de evidencia directa en guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnología sanitaria y revisiones sistemáticas con meta-análisis, que sustentan que posaconazol es el tratamiento profiláctico de elección con un grado y nivel de recomendación "A-I" para la población de interés de nuestra pregunta PICO.
- De la gran cantidad de guías de práctica clínica y estudios encontrados, se extrajeron dos ensayos clínicos aleatorizados (Cornely et al., 2007 y Ullmann et al., 2007) en los cuales se evaluó posaconazol específicamente como profilaxis en pacientes neutropénicos y con enfermedad de injerto-huésped, correspondientes a nuestra pregunta PICO en evaluación.
- En el ECA de Cornely et al., 2007, el objetivo primario de eficacia se mostró favorable para el grupo de posaconazol, en el que se observó un 5% de incidencia de IFI comparado con 11% en el grupo de fluconazol/itraconazol al final de los 100 días de tratamiento, siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa ( $p=0.003$ ). Asimismo, para los desenlaces secundarios de eficacia, se observó menor frecuencia de infección por aspergilosis invasiva, así menor frecuencia de falla al tratamiento en el grupo de posaconazol frente al comparador fluconazol/itraconazol.
- En la población específica de pacientes con enfermedad injerto-huésped por trasplante alogénico de médula ósea (ECA de Ullmann et al., 2007), posaconazol mostró ser igual de eficaz que fluconazol en la prevención de cualquier IFI, sin embargo, posaconazol mostró ser superior que fluconazol para la prevención de aspergilosis específicamente (2.3% frente a 7.5%; OR 0.31; 95% CI 0.13 a 0.75;  $p=0.006$ ).

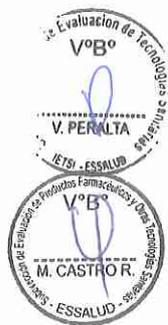


- Con respecto a la seguridad, no se encontraron diferencias en eventos adversos entre los grupos de comparación para los desenlaces principales de seguridad en el estudio de Cornely et al 2007. Sin embargo, cabe mencionar que este mismo estudio encontró una mayor frecuencia de eventos adversos serios (i.e. hiperbilirrubinemia, aumento de enzimas hepáticas y síncope) posiblemente relacionados a la intervención en el grupo de posaconazol frente al comparador. Este resultado no se condice con los efectos encontrados por Ullman et al, 2007, en el que la falta de significancia estadística de los resultados de seguridad, hace que diferencias entre posaconazol y fluconazol para la frecuencia de eventos adversos asociados al tratamiento sean inciertas.
- Sin embargo, es importante recalcar que en la balanza riesgo-beneficio se debe considerar que el beneficio de eficacia otorgado por posaconazol es mayor al riesgo que involucra la aparición de posibles eventos adversos serios asociados al tratamiento (i.e. hiperbilirrubinemia), debido a la alta necesidad de contar con una terapia profiláctica como posaconazol que prevenga infecciones letales para el paciente inmunocomprometido sometido a quimioterapia por inducción con una neoplasia maligna hematológica, tal como lo recomiendan las guías de práctica clínica encontradas.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de posaconazol como profilaxis antifúngica en pacientes neutropénicos severos por quimioterapia de inducción o trasplante alogénico de médula ósea, con neoplasia hematológica con alto riesgo de infección fúngica invasiva, según lo especificado en el Anexo N°1. El Dictamen Preliminar tendrá una vigencia de dos años a partir de la fecha de su publicación.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de de posaconazol como profilaxis antifúngica en pacientes neutropénicos severos por quimioterapia de inducción o trasplante alogénico de médula ósea, con neoplasia hematológica con alto riesgo de infección fúngica invasiva. Así, el médico hematólogo José L. Untama Flores del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y la médica hematóloga Carmen del Villar Alarcón Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

#### Red Rebagliati



P	Paciente adulto con Leucemia Mieloide Aguda en quimioterapia de inducción
I	Posaconazol en tabletas
C	Itraconazol
O	Incidencia de aspergillosis invasiva

#### Red Almenara

P	Caso índice: varón de 43 años con LMA debut en inducción. Alto riesgo de IFI. Por extensión: todo paciente mayor de 13 años onco-hematológico en alto riesgo para IFI.
I	Posaconazol en tabletas
C	Fluconazol oral
O	Eficacia: ocurrencia de IFI, menor morbimortalidad, estancia hospitalaria Seguridad: efectos adversos



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico infectólogo, Dr. Luis Enrique Hercilla Vásquez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

<b>P</b>	Pacientes neutropénicos severos por quimioterapia de inducción o trasplante alogénico de médula ósea, con neoplasia hematológica <sup>1</sup> con alto riesgo de infección fúngica invasiva.
<b>I</b>	Posaconazol en tabletas
<b>C</b>	Placebo o terapia de soporte
<b>O</b>	Mortalidad Calidad de vida (SF-36) Respuesta clínica Respuesta micológica Eventos adversos



## B. ASPECTOS GENERALES

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son infecciones de tipo oportunista, las cuales son una causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes en condiciones críticas o inmunocomprometidos como por ejemplo aquellos en estado neutropénico recibiendo tratamiento con quimioterapia por inducción debido a malignidades hematológicas (1; 2). La frecuencia y diversidad de las IFIs depende de la enfermedad de fondo, la terapia de manejo y la incidencia de la enfermedad de fondo (3). La aspergillosis y candidiasis son las IFIs más comunes y causantes de aproximadamente el 40 y 50% de IFIs en pacientes con neutropenia (1).

Específicamente, el paciente neutropénico carece de la primera línea de defensa, exponiéndose así al desarrollo de infecciones graves por microorganismos relacionados a estas mismas infecciones (i.e. IFIs). La neutropenia se clasifica en neutropenia significativa < 1000 neutrófilos/mm<sup>3</sup>; neutropenia severa ≤ 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>; y neutropenia muy severa ≤ 100 neutrófilos/mm<sup>3</sup> (3). Los pacientes hematológicos más propensos o con mayor riesgo de desarrollar IFIs son aquellos en



<sup>1</sup> Los pacientes con neoplasias hematológicas incluyen a los que padecen de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, anemia aplásica y que debido a cualquiera de estas tres condiciones se encuentra en estado neutropénico y/o en quimioterapia en inducción. También incluye a pacientes trasplantados alogénicos de médula ósea, los cuales son receptores de trasplante por cualquiera de las tres condiciones hematológicas mencionadas previamente, así como los que sufren de enfermedad injerto-huésped.

quimioterapia, con leucemia mieloide aguda, en radioterapia, con anemia aplásica severa, síndrome mielodisplásico y en los primeros 30 días del trasplante. (3)

Al estar expuestos a microorganismos, las guías de práctica clínica recomiendan el uso de un medicamento profiláctico como los antifúngicos para la prevención de IFIs en los pacientes neutropénicos. La primera generación de antifúngicos incluye los azoles como fluconazol e itraconazol y son frecuentemente usados como tratamiento preventivo. La segunda generación de antifúngicos incluye otros azoles como posaconazol, el cual es una alternativa plausible con un mejor perfil de seguridad (menor toxicidad) que sus azoles similares (1).



### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Posaconazol (Noxafil®, Schering Plough) es un medicamento perteneciente al grupo de los azoles, aprobado en el 2013 por la Agencia de Medicamentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) en su primera presentación como comprimidos de liberación retardada. Las indicaciones autorizadas incluyeron el tratamiento profiláctico de infecciones invasivas por aspergilosis y candida en pacientes adultos y con alto riesgo de contraer tales infecciones debido a malignidades hematológicas como neutropenia crónica inducida por quimioterapia y/o por ser receptores de trasplante de células hematopoyéticas con enfermedad injerto-huésped.

Este medicamento actúa inhibiendo el citocromo P450-enzima dependiente de lanosterol 14-alpha-demethylasa. Esta enzima es necesaria para la conversión de lanosterol a ergosterol, un componente vital de la membrana celular de los hongos. Al irrumpir la biosíntesis del ergosterol, se genera un daño significativo en la membrana celular del hongo produciendo así lisis y muerte celular. Son considerados generalmente fungistáticos contra las especies candida.

Según la FDA, posaconazol se encuentra en dos presentaciones orales, como comprimidos de liberación retardada y suspensión oral (esta última aprobada en el 2014), sin embargo existe en el mercado también la presentación como solución intravenosa para su inyección. Según la Agencia de Medicamentos Europea (EMA), posaconazol está indicado en adultos para el manejo de las siguientes condiciones de salud:

- Aspergilosis invasora en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B o itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos;
- Fusariosis en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B, o en pacientes que son intolerantes a amfotericina B;
- Cromblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad resistente a itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a itraconazol;



- Coccidioidomicosis en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B, itraconazol o fluconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos;
- Candidiasis orofaríngea: como terapia de primera línea en pacientes que presentan enfermedad grave o que están inmunodeprimidos, en los que se espera que la respuesta a la terapia tópica sea insuficiente.



Específicamente, la indicación como tratamiento profiláctico de infecciones fúngicas invasoras es para los siguientes tipos de pacientes:

- Pacientes que estén recibiendo quimioterapia de remisión-inducción para leucemia mieloide aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD), que se espera que desarrollen neutropenia prolongada y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras;
- Receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) que están recibiendo dosis altas de terapia inmunosupresora para la enfermedad injerto contra huésped, y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras.



### III. METODOLOGIA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de posaconazol en pacientes neutropénicos severos por quimioterapia de inducción o trasplante alogénico de médula ósea, con neoplasia hematológica con alto riesgo de infección fúngica invasiva. Para la búsqueda primaria se revisó en primer lugar la información disponible por entidades reguladoras y normativas de autorización comercial como la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos, la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID) en el Perú.



Seguidamente, se emplearon los motores de búsqueda de los metabuscadores Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), Epistemonikos y Health Systems Evidence (HSE). Asimismo, se buscó información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, National Guideline Clearinghouse (NGC) de Estados Unidos, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) de Canadá, Scottish Medicines Consortium (SMC) de Escocia, Haute Autorité de Santé (HAS) de Francia, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETS) de Colombia, el Instituto de efectividad clínica y sanitaria (IECS) de Argentina.



Finalmente, se realizó una búsqueda dentro de las bases de datos Pubmed, EMBASE, y The Web of Science que a su vez fue complementada con una búsqueda en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) y [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) para identificar estudios primarios en proceso que no hayan sido publicados aún, tanto en Estados Unidos como en Europa.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos Mesh y términos generales de lenguaje libre.

##### Tipos de publicación

- Clinical Trial, Phase III
- Clinical Trial

- Multicenter Study
- Randomized Controlled Trial
- Research Support, Non-U.S. Gov't

#### Términos MeSH



- Antifungal Agents/administration & dosage
- Antifungal Agents/pharmacokinetics
- Antifungal Agents/pharmacology
- Antifungal Agents/therapeutic use
- Fungi/drug effects
- Fungi/pathogenicity
- Hematopoietic Stem Cell Transplantation/adverse effects
- Humans
- Mannans/blood
- Mycoses/diagnosis
- Mycoses/drug therapy
- Mycoses/prevention & control
- Neoplasms/complications
- Neoplasms/microbiology
- Neutropenia/etiology
- Neutropenia/microbiology
- Practice Guidelines as Topic/standards
- Stem Cell Transplantation/methods
- Triazoles/therapeutic use

#### Sustancias

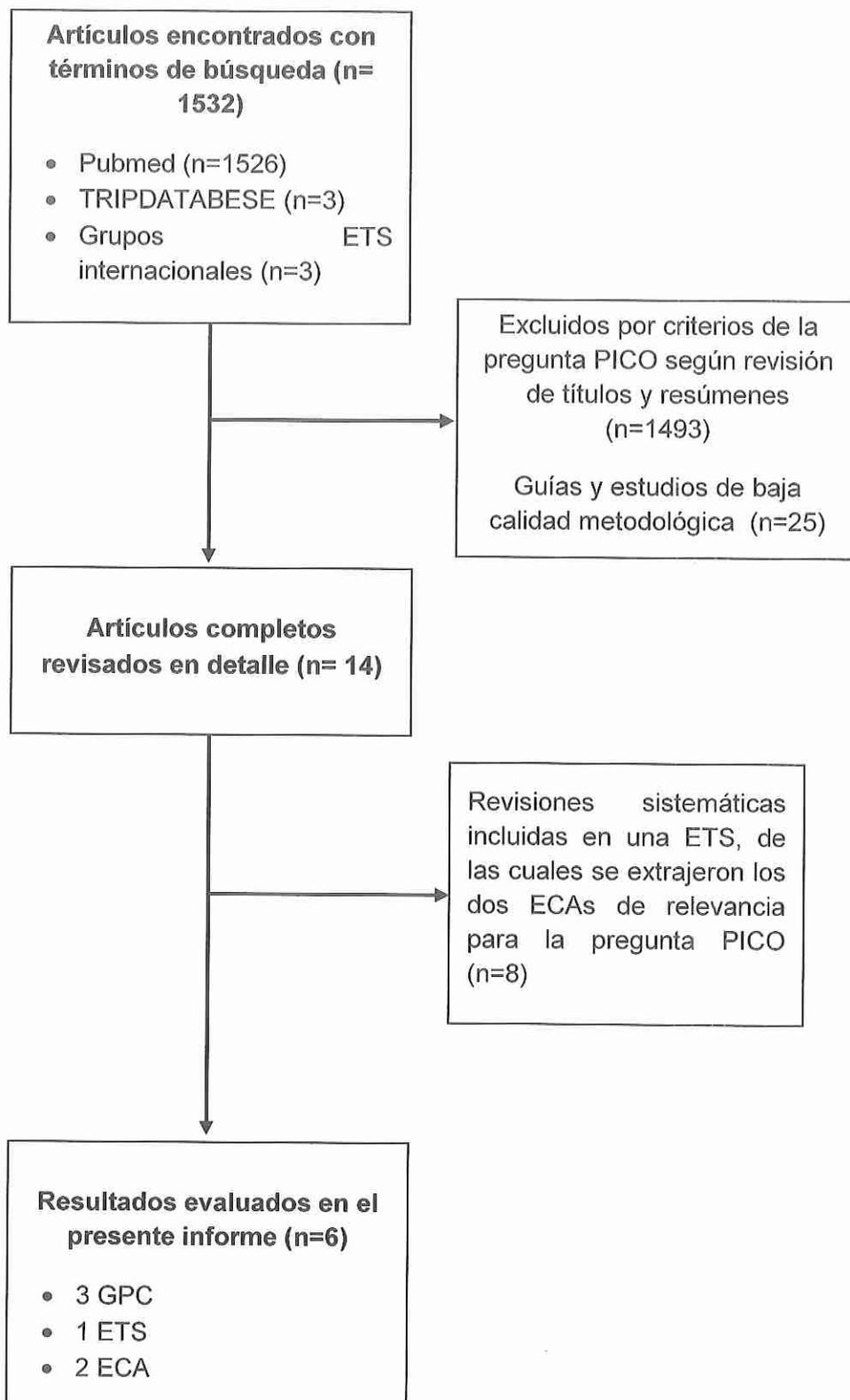
- Antifungal Agents
- Triazoles
- Posaconazole
- Noxafil

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

#### IV. RESULTADOS

#### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda para así procurar recabar toda de evidencia disponible que pueda responder a la pregunta PICO de interés: eficacia y seguridad del uso de posaconazol como profilaxis antifúngica en pacientes neutropénicos severos por quimioterapia de inducción o trasplante alogénico de médula ósea, con neoplasia hematológica con alto riesgo de infección fúngica invasiva. Se encontró que la información fue abundante, por lo que se seleccionaron sólo los estudios de mejor calidad metodológica para la descripción y evaluación de la evidencia.



**Guías de práctica clínica (GPC):** Se incluyeron tres GPC: la guía de la Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia (ECIL 3-2009), la guía de Sociedad Alemana de Hematología y Oncología del 2014 y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) del 2010.

**Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):** La ETS de la CADTH 2016 fue la más reciente encontrada y contiene 8 revisiones sistemáticas con meta análisis, las mismas que fueron encontradas y seleccionadas individualmente en la búsqueda sistemática de estudios. Por lo tanto, debido a la buena calidad metodológica y la inclusión de todas las RS sistemáticas relevantes para nuestra pregunta PICO, se decidió evaluar sólo esta ETS y extraer la información correspondiente.



Se encontró que de las RS incluidas, los resultados de eficacia y seguridad provienen de los dos únicos ECAs en los que se usó la intervención con posaconazol como profilaxis (Cornely et al., y Ullmann et al 2007). Por lo tanto, también se extrajeron estos dos ECAs para ser descritos y evaluados en la siguiente sección.



**Ensayos clínicos:** Se extrajeron de las RS, ETS y GPC los dos estudios de Cornely et al., y Ullmann et al 2007 que sustentan el uso de posaconazol como profilaxis en nuestra población PICO de interés.

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

**Maertens et al., 2011. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 Update (4)**

Este es un documento de recomendación como guía de práctica clínica elaborado por el "Grupo Europeo de Trasplante de Médula ósea y sangre", en conjunto con la

“Organización para el Tratamiento e Investigación en Cáncer”, la “Red Europea de Leucemia” y la “Sociedad del Huésped Inmunocomprometido”. En Setiembre del 2009, se realizó la tercera Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia (ECIL-3), en la cual los grupos mencionados anteriormente, actualizaron sus recomendaciones con respecto a las nuevas propuestas de tratamiento y manejo de infecciones en pacientes hematológicos.



La ECIL estableció que para profilaxis antifúngica la recomendaciones de profilaxis primaria se dividan en recomendaciones para pacientes en trasplante alogénico de células hematopoyéticas y recomendaciones para pacientes con leucemia que reciben quimioterapia. En pacientes con leucemia que reciben quimioterapia de inducción, el uso de posaconazol, está indicado con grado de recomendación A (“fuerte evidencia de eficacia y beneficio clínico sustancial: fuertemente recomendada”) y nivel de evidencia I (“evidencia de al menos un ensayo clínico aleatorizado bien ejecutado”). Asimismo, para pacientes receptores alogénicos de células hematopoyéticas y enfermedad de injerto-contra-huésped, la indicación de uso de posaconazol es la misma con grado y nivel de recomendación A-I. La evidencia sobre la cual se basa esta recomendación es el estudio de Ullmann et al. 2007 (5), en el cual se evaluó posaconazol versus fluconazol como profilaxis en enfermedad de injerto-contra-huésped severa. Asimismo se consideró como parte de la evidencia la revisión sistemática con meta-análisis de Robenshtok et al 2007, en la que se evaluaron terapias antifúngicas en pacientes oncológicos con neoplasias hematológicas después de quimioterapia o receptores alogénicos de células hematopoyéticas. Ambos estudios serán descritos en detalle en las siguientes secciones del presente Dictamen.

Las recomendaciones de esta GPC se elaboraron en consenso por un panel de expertos, sin embargo el grupo evaluador del presente Dictamen, considera que la GPC de la ECIL proporcionó buenas referencias de estudios pertinentes a la población de interés, grados de recomendación y nivel de evidencia de los estudios empleados para la elaboración de sus recomendaciones. Por lo tanto, se toman en cuenta las recomendaciones a favor de posaconazol para nuestra pregunta PICO de interés. Se extraerán los estudios de Robenshtok et al 2007 y Ullmann et el 2007 para su evaluación en las siguientes secciones.

**Tacke et al., 2014. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infections Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology (6)**

Este documento de recomendación como guía de práctica clínica fue elaborado por la Sociedad Alemana de Hematología y Oncología en un consenso de opiniones de expertos. Es una actualización de la versión del 2009, en la cual se separan las recomendaciones para pacientes receptores alogénicos de células hematopoyéticas

en fases de pre- y post trasplante. Los autores usaron los criterios de fuerza de recomendación y niveles de evidencia empleados por la GPC de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés), la cual también será descrita en el presente documento posteriormente.

La guía indica que Posaconazol en suspensión oral es el medicamento indicado para la prevención de IFIs en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia con leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico y receptores alogénicos de células hematopoyéticas y enfermedad de injerto-contra-huésped. Esta recomendación tiene un grado A (“buena evidencia para apoyar la recomendación de uso”) y calidad de evidencia I (“evidencia de más de un ensayo clínico aleatorizado debidamente ejecutado”) como tratamiento profiláctico en la población de pacientes mencionada como terapia estándar. La recomendación se realizó en base a dos ensayos clínicos aleatorizados citados; Ullmann et al. 2007 y Cornely et al 2007 (7). El primer ensayo mencionado fue referenciado y mencionado previamente en la GPC ECIL 2009 y el segundo se trata de una comparación entre posaconazol, fluconazol e itraconazol como profilaxis en pacientes con neutropenia.

Cabe mencionar que los investigadores consideraron que la suspensión oral de posaconazol cuenta con una limitación dado que la biodisponibilidad de posaconazol en esta presentación varía según la ingesta de comida diaria. La mejor alternativa en pacientes que presenten este problema sería la presentación en tabletas, según los estudios de farmacocinética evaluados por los investigadores.

Las recomendaciones de esta GPC se elaboraron en consenso por un panel de expertos, sin embargo el grupo evaluador del presente Dictamen, considera que esta GPC proporcionó buenas referencias de estudios pertinentes a la población de interés, grados de recomendación y nivel de evidencia de los estudios empleados para la elaboración de sus recomendaciones. Por lo tanto, se toman en cuenta las recomendaciones a favor de posaconazol para nuestra pregunta PICO de interés.

### **Freifeld et al., 2011. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA 2010) (8)**

Este documento es la última actualización de la versión del 2002, la cual contiene recomendaciones de acuerdo al nivel de riesgo de infección. Se recomienda la profilaxis contra *Candida* en pacientes con alto riesgo de candidiasis, como en los casos de receptores de trasplante alogénico de células hematopoyéticas o aquellos pacientes con leucemia mieloide aguda o leucemia en tratamiento de inducción intensa. La fuerza de la recomendación y nivel de evidencia de esta indicación es A-I (A- evidencia buena que apoya la recomendación a favor o en contra del uso; I – evidencia de 1 ensayo controlado adecuadamente realizado). Los autores indican



como alternativas posibles fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, micafungina o caspofungina, sin mencionar preferencia de alguna sobre otra.

Una segunda recomendación es el uso de posaconazol como profilaxis para el manejo de infecciones de aspergillosis invasiva, únicamente para pacientes adultos (mayores de 13 años) con leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico y que se encuentren recibiendo quimioterapia intensiva. La fuerza de recomendación es B (evidencia moderada que apoya la recomendación a favor o en contra del uso) y el nivel de evidencia I (evidencia de 1 ensayo controlado adecuadamente realizado).



Las recomendaciones de esta GPC se elaboraron en consenso por un panel de expertos, y proporcionó grados de recomendación y nivel de evidencia. No se encontraron referencias de los estudios tomados para la elaboración de dichas recomendaciones, sin embargo, la opinión a favor de posaconazol coincide con la de las GPC evaluadas anteriormente. La interpretación de esta recomendación a favor de posaconazol para nuestra pregunta PICO será tomada con cautela.



## ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA

### CADTH 2016 “Posaconazole for the treatment or prophylaxis of aspergillosis or candidiasis: A review of clinical effectiveness and guidelines” (1)

El objetivo de esta ETS fue evaluar la eficacia clínica de posaconazol como tratamiento o como profilaxis de aspergillosis o candidiasis, así como las recomendaciones basadas en evidencia asociadas a posaconazol para el tratamiento o profilaxis de aspergillosis o candidiasis.



La ETS identificó ocho revisiones sistemáticas, un ensayo clínico aleatorizado, y una guía de práctica clínica. La búsqueda se centró en pacientes mayores de 13 años de edad, con infección fúngica o en alto riesgo de contraerla (aspergillosis o candidiasis), con o sin virus de inmunodeficiencia humano. La intervención fue posaconazol como tratamiento o profilaxis en inyección, suspensión o presentación en tabletas. Los comparadores fueron otros antifúngicos o placebo, y los desenlaces a evaluar incluyeron eficacia clínica y seguridad. Se excluyeron estudios fuera de la población mencionada, duplicados o publicados anteriores al 2011.

Se identificaron ocho revisiones sistemáticas, un ensayo clínico controlado, y una guía de práctica clínica en el que se usó posaconazol como tratamiento o profilaxis de aspergillosis o candidiasis. De las ocho RS, tres de ellas (Bow et al 2015, Pechlivanoglou et al 2014, Ziakas et al 2014), incluyeron un ensayo clínico aleatorizado que evaluó eficacia clínica de posaconazol como profilaxis. Una RS de

Ping et al 2013 incluyó dos ECAs que evaluaron la eficacia de posaconazol como profilaxis y una última RS de Xu et al 2013, incluyó cuatro estudios en los cuales se evaluó asimismo posaconazol como profilaxis. Esta información se puede apreciar en la tabla a continuación (Tabla 01)

Tabla N° 01

**Estudios incluidos en la ETS de la CADTH 2016 “Posaconazole for the treatment or prophylaxis of aspergillosis or candidiasis: A review of clinical effectiveness and guidelines”**

Revisión sistemática	N° ECAs incluidos	ECAs incluidos con posaconazol como profilaxis	Población objetivo de la RS
Bow et al 2015 (9)	5	Ullmann et al 2007 (posaconazol vs. Fluconazol)	Infecciones fúngicas invasivas en pacientes con malignidades hematológicas, en trasplante alogénico de células hematopoyéticas o en riesgo de desarrollar neutropenia
Pechlivanoglou et al 2014 (10)	25	Cornely et al 2007 (posaconazol vs. Fluconazol o itraconazol)	
Ziakas et al 2014 (11)	20	Chaftari et al 2012 (posaconazol vs. amfotericina B)	
Ping et al 2013 (12)	4	Ullmann et al y Cornely et al 2007	
Xu et al 2013 <sup>2</sup> (13)	17	Ullmann et al y Cornely et al 2007	

<sup>2</sup> Reporta cuatro estudios en total en los que se uso la intervención con posaconazol, de los cuales dos estudios (Sánchez-Ortega et al 2010 (14) y Hahn et al 2011 (15)) fueron observacionales y los dos restantes (Cámara et al 2010 (16) y Cornely et al 2007) se reportaron como ECAs prospectivos. Sin embargo, el estudio de Cámara et al no fue un ECA en sí, sino una evaluación económica que empleó los resultados de eficacia de Ullmann et al 2007 para su modelo de decisión.

Tal como se aprecia en la tabla, los datos de eficacia y seguridad de posaconazol como profilaxis en las RS consideradas por la ETS de la CADTH, provienen de los ECAs de Cornely et al, Ullmann et al 2007 y Chaftari et al. Debido a que el ensayo de Chaftari et al considera una comparación que no es de interés para nuestra pregunta PICO, solo los ensayos de Cornely et al y Ullmann et al 2007 se extraerán de esta ETS y RS para ser descritos y analizados por separado en la siguiente sección.

Los autores de la ETS criticaron que de las RS mencionadas, la de Bow et al 2015, incluyó estudios de bajo nivel de evidencia y calidad como ensayos clínicos no-aleatorizados. El estudio de Ziakas et al., 2014 contiene una muestra de pacientes pequeña (21-40 pacientes), lo cual podría influenciar fuertemente la validez externa de los resultados, es decir que estos resultados no son representativos de la población general con la condición de salud previamente mencionada. Adicionalmente la RS de Bow et al, no evaluó la calidad de sus estudios incluidos, y fue además financiado por una compañía farmacéutica, lo cual podría haber introducido sesgo. Finalmente el estudio de Ping et al fue criticado por los autores por exhibir bastante heterogeneidad entre los estudios analizados, por lo que fue difícil sacar conclusiones acerca de los efectos encontrados.

Aparte de mencionar las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos, los autores realizaron conclusiones propias acerca de la eficacia y seguridad de posaconazol como tratamiento o profilaxis en su población PICO; las conclusiones que se leen en la ETS son reiteraciones de los resultados encontrados por las ocho revisiones sistemáticas, el ensayo clínico controlado y la guía de práctica clínica que se analizaron. Sin embargo, el grupo evaluador del presente Dictamen, considera que la ETS de la CADTH fue elaborada con una buena metodología: especificando la estrategia de búsqueda, criterios de selección de estudios, evaluación de la calidad y resumen detallado de los estudios incluidos. La recomendación del uso de posaconazol como tratamiento profiláctico para nuestra pregunta PICO, será derivada de los ECAs de Cornely et al y Ullmann et al 2007 evaluados en la siguiente sección.

### iii. ENSAYOS CLÍNICOS

#### **Cornely et al., 2007 – “Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia”. (7)**

Se planeó realizar un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, prospectivo y ciego (solo los evaluadores desconocían la asignación a los grupos de intervención). El diseño del estudio fue realizado por investigadores independientes y de la farmacéutica Schering-Plough. El objetivo del estudio fue la comparación de Posaconazol con fluconazol o itraconazol en la prevención de infecciones fúngicas



invasivas. Se incluyeron a pacientes mayores de 13 años de edad que hayan tenido neutropenia<sup>3</sup>. Se excluyeron a pacientes con previa infección fúngica invasiva hasta 30 días antes del inicio del estudio, ECOG mayor a 2 e hipersensibilidad a los azoles.

Los participantes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1, a dos grupos: posaconazol (n=304), y otro grupo "azol" (n=298); en este último, la intervención podía ser fluconazol (n=240) o itraconazol (n=58) según el criterio del investigador de acuerdo a las características del participante. La intervención profiláctica se administró junto con cada ciclo de quimioterapia y se continuó con dicho tratamiento hasta la ocurrencia de una IFI o hasta 12 semanas después de la aleatorización. Previamente, los pacientes fueron descartados de haber contraído una infección fúngica al comienzo del estudio, 30 días después de la última dosis de la intervención y 100 días después de la aleatorización. Se realizaron evaluaciones clínicas y micológicas completas para determinar la presencia de una IFI en caso de presentarse cualquier signo o síntoma durante la fase de tratamiento.

El objetivo primario de eficacia fue la incidencia de IFI (cualquier IFI) probable o confirmada durante la fase de tratamiento, según opinión de expertos siguiendo los criterios de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento de Cáncer y Mucormicosis. Los objetivos secundarios incluyeron: incidencia de aspergillosis invasiva, de IFI dentro de los 100 días después de la aleatorización, y respuesta versus falla al tratamiento<sup>4</sup>. También se evaluó sobrevida global a los 100 días de la aleatorización, mortalidad por cualquier causa, mortalidad por infección fúngica y mortalidad no relacionada a infección fúngica.

Se observó un 2% (7 de 304) de incidencia de cualquier IFI en el grupo de posaconazol y un 8% (25 de 298) en el grupo fluconazol/itraconazol durante la fase de tratamiento. La reducción absoluta de incidencia de IFI durante el tratamiento fue del -6% a favor de posaconazol, siendo estadísticamente significativo (95% CI -9.7 a -2.5;  $p < 0.001$ ). Al término de la fase de tratamiento (100 días después de la aleatorización), se observó 5% de IFI en el grupo de posaconazol (14 de 304) comparado con 11% del grupo de fluconazol/itraconazol (33 de 298), siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa ( $p = 0.003$ ).

Con respecto a los desenlaces secundarios, se reporta que de las IFI más comunes, se estimó que la infección por aspergilosis es la más común y con esto se observó menor frecuencia de infección por aspergilosis invasiva en el grupo de posaconazol (1%) frente a fluconazol/itraconazol (7%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). Para el desenlace respuesta o falla al tratamiento, se observó

<sup>3</sup> Neutropenia definida como un recuento absoluto de neutrófilos de 500 células por milímetro cúbico o menos durante más de 7 días, como consecuencia de quimioterapia para diagnósticos nuevos de inducción de la remisión o la primera recaída de leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico.

<sup>4</sup> Falla al tratamiento definido como la ocurrencia de una IFI probable o comprobada; la presencia de un evento adverso posiblemente relacionado a la intervención del estudio.



una tasa de falla al tratamiento del 36% (109 de 304) de los pacientes que recibieron posaconazol, mientras que hubo un 46% (138 de 298) en el grupo fluconazol/itraconazol que también reportaron falla la tratamiento ( $p=0.009$ ;  $-18.9$  a  $-2.6$ ). Con respecto a la mortalidad por cualquier causa durante la fase de tratamiento, el 16% (49 de 304) en el grupo de posaconazol falleció, así como 22% (67 de 298) en el grupo fluconazol/itraconazol. Esta diferencia entre ambos grupos fue casi no-significativa estadísticamente hablando ( $p=0.048$ ). Asimismo se observó que al final de la fase de tratamiento, el 14% (44 de 304) en el grupo de posaconazol falleció, así como 21% (64 de 298) en el grupo fluconazol/itraconazol, sin embargo no se reportó la significancia estadística de este desenlace. Se estimó una curva de Kaplan-Meier del tiempo a un evento de muerte al final de la fase de tratamiento, la cual mostró un efecto favorable del 33% para posaconazol en comparación a fluconazol/itraconazol ( $p=0.04$ ), siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Se consideraron 21 muertes relacionadas a infecciones fúngicas, de las cuales 5 ocurrieron en el grupo posaconazol y 16 en el grupo fluconazol o itraconazol ( $p=0.01$ ).

Finalmente, la evaluación de los eventos adversos mostró que no se encontraron diferencias entre los grupos de comparación para el desenlace principal de seguridad incidencia de eventos adversos relacionados al tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron prolongación del segmento QT, otros eventos cardíacos como fibrilación auricular, disminución de la fracción de eyección. Se reportó mayor frecuencia de eventos adversos serios (i.e. hiperbilirrubinemia, aumento de enzimas hepáticas y síncope) posibles o probablemente relacionados al tratamiento en 19 pacientes del grupo de posaconazol y 6 pacientes en el grupo de fluconazol, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.01$ ).

En conclusión, en términos de eficacia, posaconazol mostró ser más eficaz que el grupo de comparación fluconazol/itraconazol para los objetivos primarios y los desenlaces secundarios infección por aspergilosis invasiva y tasas de falla (o abandono) del tratamiento. Con respecto a la seguridad, no se encontraron diferencias entre los grupos de comparación para el desenlace principal de seguridad, sin embargo es importante tomar en cuenta que posaconazol si mostró una mayor frecuencia de eventos adversos serios posibles o probablemente relacionados al tratamiento en comparación a fluconazol. Este hecho debe ser considerado en la evaluación riesgo-beneficio de posaconazol frente a fluconazol.

#### **Ullmann et al., 2007 – “Posaconazole or Fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host-disease”. (5)**

Este estudio fue un ensayo clínico aleatorizado fase III, multicéntrico, doble-ciego, double-dummy, de grupos paralelos cuyo objetivo fue la comparación de posaconazol y fluconazol en términos de eficacia y seguridad en pacientes sido receptores de



células hematopoyéticas y con enfermedad aguda de injerto-huésped y que reciben concomitantemente terapia inmunosupresora.

Se incluyó a pacientes seleccionados mayores de 13 años, de más de 34kg de peso, que hayan sido receptores de células hematopoyéticas y con enfermedad aguda de injerto-huésped, grado II a IV o enfermedad crónica injerto-huésped, o que recibían terapia intensiva inmunosupresora (altas dosis de corticoesteroides), globulina antitimocítica, o una combinación de dos o más agentes inmunosupresores o tipos de tratamiento. Se excluyeron a pacientes con historia comprobada o probable de infecciones fúngicas o sospecha de IFI al inicio del estudio, disfunción hepática clínicamente significativa o disfunción renal. También se excluyeron pacientes con tratamientos que podrían interactuar con cualquiera de los "azoles"



Para el cálculo de la muestra, se asumió una incidencia de IFI del 15, un poder del 90% y nivel de significancia del 0.05 para encontrar un RR de al menos 2. Así, se necesitaron 93 casos de IFI y un total de 600 pacientes. Se compararon las incidencias de IFI probable o comprobada durante la fase de tratamiento en ambos grupos posaconazol y fluconazol. Se estableció primero la no-inferioridad de posaconazol versus fluconazol. De mostrar no-inferioridad, se probó la superioridad de posaconazol sobre fluconazol con respecto al objetivo primario de eficacia, con un intervalo de confianza del 95% para OR de Mantel-Haenszel y controlando el efecto del tratamiento por estratificación según la condición crónica o aguda.



El objetivo primario de eficacia fue la incidencia de IFI probable o comprobada dentro de los primeros 12 días tras la aleatorización (fase de tratamiento). Para este desenlace se consideró falla o respuesta al tratamiento en la población por intención a tratar. Se recolectaron los datos de manera ciega por los investigadores, sin embargo los investigadores conocían la alocaación de la intervención.. Otros desenlaces secundarios incluyeron incidencia de aspergillosis invasiva durante la fase de tratamiento en la población por intención a tratar, la incidencia o presencia de IFI probable o comprobada durante el periodo de exposición<sup>5</sup>, tiempo a la ocurrencia de de IFI, mortalidad global en la población por intención a tratar, mortalidad atribuida a infección fúngica en la población por intención a tratar.



Los desenlaces de seguridad y tolerancia se evaluaron en la población por intención a tratar. Se realizó el seguimiento a pacientes durante la fase de tratamiento y por 8 semanas adicionales como periodo de observación.

Así, se aleatorizaron 600 pacientes, de los cuales 301 fueron asignados al grupo de posaconazol y 299 al grupo de fluconazol, con lo cual se estableció la población por intención a tratar. No se encontraron diferencias en la duración del tratamiento entre

<sup>5</sup> Periodo a partir de la primera dosis de la intervención hasta los siete días después de la última dosis

ambos grupos posaconazol (promedio 80 días; mediana 111 días; rango 1-138 días) y fluconazol (promedio 77 días; mediana 108 días; rango 1 -130 días).

Posaconazol mostró ser igual de eficaz que fluconazol para el desenlace de prevención de cualquier IFI, siendo la incidencia de IFI 5.3% para posaconazol y 9.0% para fluconazol, sin significancia estadística (OR 0.56; 95% CI 0.30 a 1.07; p=0.07). Sin embargo, posaconazol mostró superioridad frente a fluconazol para la prevención de aspergillosis específicamente (2.3% frente a 7.5%; OR 0.31; 95% CI 0.13 a 0.75), siendo la diferencia estadísticamente significativa (p=0.006).



El análisis de seguridad realizado en la población por intención a tratar, encontró que no hubo diferencias en la frecuencia de discontinuación del estudio por eventos adversos entre ambos grupos de comparación (35% posaconazol versus 38% fluconazol), sin embargo no se reportó la significancia estadística de este resultado. La frecuencia de eventos adversos serios (incluyendo hiperbilirrubinemia, daño hepatocelular y aumento de alanina aminotransferasa) asociados al tratamiento fue similar entre ambos grupos (13% posaconazol versus 10% en fluconazol) sin embargo no se reportó la significancia estadística de este resultado. La falta de valores p de significancia estadística, debe ser considerado en la evaluación riesgo-beneficio de posaconazol frente a fluconazol, ya que dificulta la interpretación de los resultados de seguridad.



## V. DISCUSIÓN

La necesidad de emplear una terapia profiláctica con posaconazol surge a partir de la necesidad de tratar una patología infecciosa grave y potencialmente letal como lo son las infecciones invasivas fúngicas (IFIs). Las IFIs son una causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes en estado neutropénico que reciben tratamiento con quimioterapia por inducción debido a malignidades hematológicas (i.e. leucemia mieloide aguda, anemia aplásica severa, o síndrome mielodisplásico), y que por consiguiente, están expuestos al desarrollo de infecciones graves por carecer de la primera línea de defensa en su sistema inmune.



La presente evaluación de tecnología sanitaria buscó evidencia científica acerca de la eficacia y seguridad de posaconazol como profilaxis antifúngica en pacientes hematológicos neutropénicos con un alto riesgo de infecciones fúngicas invasivas. Dado que la evidencia científica sobre el tema es muy amplia, y se encontró un gran número de estudios, se seleccionaron los documentos de mayor calidad metodológica y de mayor nivel de evidencia que incluyeran la mayor cantidad de estudios primarios. Así, se seleccionaron 3 guías de práctica clínica, 1 evaluación de tecnología sanitaria y dos ensayos clínicos aleatorizados, los cuales se extrajeron de los documentos anteriores.



Las tres GPC (ECIL 3-2009, Sociedad Alemana de Hematología y Oncología del 2014, e IDSA del 2010) coinciden en que posaconazol es el tratamiento profiláctico indicado a emplear en pacientes de nuestra pregunta PICO de interés con un grado y nivel de recomendación A-I. Las recomendaciones se realizaron en base a dos ensayos clínicos aleatorizados extraídos de las GPC y de los resultados de las RS incluidas en la ETS de CADTH: el ECA de Ullmann et al. 2007, en el cual se evaluó posaconazol como profilaxis en pacientes neutropénicos, y el ECA de Cornely et al. 2007 en pacientes con enfermedad injerto-huésped severa. El ensayo de Ullmann et al. mostró ser igual de eficaz que fluconazol en la prevención de cualquier IFI, pero superior a fluconazol en la prevención de aspergillosis específicamente (2.3% frente a 7.5%; OR 0.31; 95% CI 0.13 a 0.75; p=0.006). En el ensayo de Cornely et al., se observó 5% de incidencia de IFI en el grupo de posaconazol (14 de 304) comparado con 11% del grupo de fluconazol/itraconazol (33 de 298), siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa.



Con respecto a la seguridad del medicamento, se debe notar que los ECAs evaluados no se condicen con respecto a este desenlace, ya que el estudio de Cornely et al. 2007, sí encontró diferencias, mientras que en el ECA Ullman et al., 2007, la interpretación es incierta ya que no se reportaron los valores p de significancia estadística. Sin embargo, en la balanza riesgo-beneficio se debe considerar que el beneficio de eficacia otorgado por posaconazol es mayor al riesgo que involucra la aparición de posibles eventos adversos serios asociados al tratamiento (i.e.

hiperbilirrubinemia), debido a la alta necesidad de contar con una terapia profiláctica que prevenga de infecciones letales para el paciente inmunocomprometido sometido a quimioterapia por inducción.

De acuerdo a la estimación de los médicos especialistas de EsSalud que se encuentran entre los autores, la incidencia de la población de nuestra pregunta PICO es baja; se cuentan con alrededor de 20 a 25 pacientes anuales a nivel nacional con enfermedades hematológicas como LMA, AAS, SMD con necesidad de quimioterapia de inducción, así como aquellos candidatos a trasplante alogénico de médula ósea, que puedan ser tributarios al uso de posaconazol como profilaxis debido al alto riesgo de contraer una IFI.



## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de posaconazol como profilaxis antifúngica en pacientes hematológicos neutropénicos y alto riesgo de infecciones fúngicas invasivas.
- Se ha encontrado evidencia que sustenta la eficacia y seguridad del posaconazol como profilaxis antifúngica en pacientes hematológicos neutropénicos y alto riesgo de infecciones fúngicas invasivas. Se seleccionaron 3 guías de práctica clínica, 1 evaluación de tecnología sanitaria y dos ensayos clínicos aleatorizados extraídos de los estudios de mayor nivel de evidencia mencionados.
- Los ECAs de Cornely et al 2007 y Ullman et al 2007, evaluaron posaconazol como profilaxis en pacientes neutropénicos y con enfermedad de injerto-huésped, ambas poblaciones correspondientes a nuestra pregunta PICO en evaluación. En estos ECAs, posaconazol mostró ser más eficaz que su comparador para los desenlaces de incidencia de cualquier IFI (en Cornely et al) e incidencia de aspergillosis invasiva y menor incidencia de falla al tratamiento (en Ullman et al).
- Con respecto a la seguridad, no se encontraron diferencias en eventos adversos entre los grupos de comparación para los desenlaces principales de seguridad en el estudio de Cornely et al 2007. Sin embargo, cabe mencionar que este mismo estudio encontró una mayor frecuencia de eventos adversos serios (i.e. hiperbilirrubinemia, aumento de enzimas hepáticas y síncope) posiblemente relacionados a la intervención en el grupo de posaconazol frente al comparador. Este resultado no se condice con los efectos encontrados por Ullman et al, 2007, en el que la falta de significancia estadística de los resultados de seguridad, hace que diferencias entre posaconazol y fluconazol para la frecuencia de eventos adversos asociados al tratamiento sean inciertas.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de posaconazol como profilaxis antifúngica en pacientes hematológicos neutropénicos con alto riesgo de infecciones fúngicas invasivas, según lo especificado en el Anexo N°1. El Dictamen Preliminar tendrá una vigencia de dos años a partir de la fecha de su publicación.



## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos como respuesta al tratamiento con posaconazol al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1):

- Eficacia mediada mediante ausencia o presencia de cualquier IFI (reporte de suspensión del tratamiento por IFI).
- Eventos adversos (hojas amarillas)
- Reporte de farmacovigilancia
- Perfil hepático
- Resultados de hemogramas



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health . Posaconazol for the treatment or prophylaxis of aspergillosis or candidiasis: A review of clinical effectiveness and guidelines. *Rapid Response Report: Summary with critical appraisal*. [En línea] 27 de Mayo de 2016. [Citado el: 02 de Enero de 2017.] <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/may-2016/RC0782%20Posanol%20for%20Aspergillosis%20Final.pdf>.
2. Shen, Yang, y otros. Posaconazole versus fluconazole as invasive fungal infection prophylaxis in China: a multicenter, randomized, open-label study. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2013, Vol. 51, 9/2013, págs. 738-745.
3. Cuellar Ponce de León, Luis Ernesto. Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos. *Revista Med Hered*. 2013, Vol. 24, págs. 156-161.
4. Maertens, J, y otros. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 Update. *Bone Marrow Transplantation*. 2011, págs. 709-718.
5. Ullmann, A J, y otros. Posaconazole or fluconazole prophylaxis in severe graft-versus-host-disease. *New England Journal of Medicine*. 2007, Vol. 356, págs. 335-347.
6. Tacke, Daniela, y otros. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infections Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Annals of Hematology*. 2014, Vol. 93, págs. 1449-1456.
7. Cornely, Oliver A, y otros. Posaconazole versus Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in patients with neutropenia. *The New England Journal of Medicine*. 2007, Vol. 356, 4.
8. Freifeld, Alison G, y otros. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011, Vol. 52, 4, págs. e56-e93.
9. Bow, Eric J, y otros. Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in



allogenic hematopoietic cell transplant recipients. *BMC Infectious Diseases*. 2015, Vol. 15, 128.

10. Pechlivanoglou, Petros, y otros. Mixed treatment comparison of prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients receiving therapy for haematological malignancies: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014, Vol. 69, págs. 1-11.
11. Ziakas, Panayiotis D, Kourbeti, Irene S y Mylonakis, Eleftherios. Systemic Antifungal Prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2014, Vol. 36, 2.
12. Ping, Baohong, y otros. Second- versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Hematology*. 2013, Vol. 92, págs. 831-839.
13. Xu, S X, y otros. Newer Antifungal Agents for fungal infection prevention during hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. *Transplantation Proceedings*. 2013, Vol. 45, págs. 407-414.
14. Sánchez-Ortega, I, Patiño, B y Arnan, M. Clinical efficacy and safety of primary antifungal prophylaxis with posaconazole vs itraconazole in allogenic blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010, Vol. 46, págs. 733-739.
15. Hahn, J, Stifel, F y Reichle, A. Clinical experience with posaconazole prophylaxis-a retrospective analysis in a haematological unit. *Mycoses*. 2011, Vol. 54, Suppl 1, págs. 12-16.
16. de la Cámara, R, Jarque, I y Sanz, M A. Economic evaluation of posaconazole vs fluconazole in the prevention of invasive fungal infections in patients with GVHD following haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*. 2010, Vol. 45, págs. 925-932.



## ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir posaconazol debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante\* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N°07 de la Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2016:

 <p><b>Diagnóstico/ condición de salud</b></p>	<p>Pacientes neutropénicos severos por quimioterapia de inducción o trasplante alogénico de médula ósea, con neoplasia hematológica (leucemia mieloide aguda o anemia aplásica severa o síndrome mielodisplásico) con alto riesgo de infección fúngica invasiva</p>
 <p><b>Grupo etario</b></p>	<p>Mayores de 13 años</p>
 <p><b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b></p>	<p>6 meses</p>
  <p><b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hemograma que demuestre neutropenia severa (<math>\leq 500</math> neutrófilos/ <math>\text{mm}^3</math>)</li> <li>2. Diagnóstico de condición hematológica de fondo con alto riesgo de IFI inducida por cualquiera de las siguientes condiciones:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucemia mieloide aguda: evidenciada por cariotipo, inmunofenotipo y panel molecular</li> <li>- Anemia aplásica severa: evidenciada por biopsia de hueso y cariotipo</li> <li>- Síndrome mielodisplásico: evidenciado por aspirado de médula ósea, biopsia y cariotipo</li> </ul> </li> <li>3. Documentación del tipo de esquema de quimioterapia</li> <li>4. Documentación en Historia Clínica de ausencia de infección fúngica alguna (desfocalización).</li> </ol>

<p>Presentar la siguiente información <b>ADICIONAL</b> debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<p>- Perfil hepático</p>
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva <b>003-IETSI-ESALUD-2016</b>.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eficacia mediada mediante ausencia o presencia de cualquier IFI (reporte de suspensión del tratamiento por IFI).</li> <li>2. Eventos adversos (hojas amarillas)</li> <li>3. Reporte de farmacovigilancia</li> <li>4. Perfil hepático</li> <li>5. Resultados de hemogramas</li> </ol>

\* El médico solicitante debe ser un especialista en enfermedades infecciosas y tropicales de un establecimiento de salud III-1 con capacidad resolutive de acuerdo a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.-

