



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° 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017

EFICACIA Y SEGURIDAD DE AMFOTERICINA B LIPOSOMAL COMO TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ASPERGILLOSIS INVASIVA Y REACCIÓN ADVERSA A VORICONAZOL Y AMFOTERICINA B DEOXICOLATO

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y OTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Agosto, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

LISTA DE ABREVIATURAS



AMB	Amfotericina B Deoxicolato
ABCL	Amfotericina B Complejo Lipídico
L-AMB	Amfotericina B liposomal
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Administración de Drogas y Alimentos
GCP	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HSE	Health Systems Evidence
MA	Meta-Análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OSCE	Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium

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. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
5. Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren- ESSALUD.
6. Carlos Revollé Robles – 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 Amfotericina B Liposomal como tercera línea de tratamiento en pacientes con aspergillosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y amfotericina B deoxicolato. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.

CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO.....	4
	II. INTRODUCCION	7
	A. ANTECEDENTES	7
	B. ASPECTOS GENERALES.....	8
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES	8
	III. METODOLOGIA	10
	A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	11
	B. TERMINOS DE BUSQUEDA.....	11
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
	IV. RESULTADOS	14
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	14
	B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA.....	14
	i. Guías de práctica clínica.....	14
	V. DISCUSION	17
	VI. CONCLUSIONES	21
	VII. RECOMENDACIONES.....	21
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	22
	IX. ANEXO.....	23

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente Dictamen Preliminar de evaluación de tecnología sanitaria expone la evidencia científica encontrada acerca de la eficacia y seguridad de Amfotericina B Liposomal (L-AMB) como tercera línea de tratamiento en pacientes con aspergillosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y amfotericina B deoxicolato (AMB).
- La necesidad de contar una terapia de tercera línea con L-AMB surge a partir de la urgencia de tratar una patología infecciosa grave y potencialmente letal como lo son las infecciones fúngicas invasivas causadas por *Aspergillus*. La aspergillosis invasiva (AI) es una infección de alta mortalidad e incidencia dentro del grupo de las infecciones fúngicas, sobre todo en países sub-desarrollados.
- No se ha encontrado evidencia directa sobre la eficacia y seguridad de L-AMB a continuación de AMB en pacientes con aspergillosis invasiva que hayan presentado eventos adversos a las primeras dos líneas de tratamiento con voriconazol y AMB. Tras la búsqueda sistemática, se encontraron dos guías de práctica clínica sobre el manejo de aspergillosis invasiva, las cuales recomiendan el uso de formulaciones lipídicas como L-AMB como tratamiento alternativo tras una primera línea con voriconazol. Sin embargo, la recomendación no viene respaldada de evidencia en un ensayo clínico en la población de interés de nuestra pregunta PICO.
- Los pacientes de nuestra pregunta PICO de interés han desarrollado eventos adversos con nefrotoxicidad por el uso continuo de AMB después del uso de voriconazol. La nefrotoxicidad a largo plazo, puede causar falla renal severa en el paciente al punto de requerir diálisis de no contar con una alternativa más segura.
- Según la opinión de expertos en infectología, existen diferencias en el desarrollo de reacciones adversas de toxicidad en los pacientes entre AMB y L-AMB; existe evidencia indirecta de la mejora general de la función renal descrita en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°005-SDEPFyCTS-DETS-IETSI-2016 de seguridad y eficacia de formulaciones lipídicas en pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea y hayan presentado eventos adversos serios al uso de amfotericina bdeoxicolato.
- Se espera de manera razonable que la mejora de la función renal general de L-AMB es aplicable también a la población de pacientes con AI al usar dosis similares, lo cual es congruente con los resultados obtenidos en otras poblaciones mencionadas en las revisiones sistemáticas de Sloan et al., 2010, Botero et al.,



2015 y el ECA de Hamill et al., 2010 descritos en el Dictamen N° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016.



- Asimismo, los especialistas infectólogos aseguran que el uso de L-AMB constituiría la única alternativa de tratamiento sub-siguiente al AMB, al haber agotado ya las dos líneas de tratamiento disponibles en el Petitorio Farmacológico de Essalud.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de amfotericina B liposomal (L-AMB) como tercera línea de tratamiento en pacientes con aspergillosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y amfotericina B deoxicolato. El tiempo de vigencia de este Dictamen Preliminar es de dos años.





II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

La presente evaluación de tecnología expone la evidencia científica encontrada acerca de la eficacia y seguridad de anfotericina B liposomal como tercera línea de tratamiento en pacientes con aspergillosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y anfotericina B deoxicolato.

De acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, la Dra. Ysabel Chavez Santillan, a través de la Red Asistencial Sabogal, ha hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) la solicitud con la siguiente pregunta PICO:

P	Pacientes con infección fúngica con tratamiento previo a Anfotericin B y que ha presentado alguna reacción adversa.
I	Anfotericina liposomal B.
C	Anfotericina deoxicolato B.
O	Disminución de eventos adversos para cumplimiento exitoso de terapia.

Luego de reuniones técnicas con el médico especialista en medicina interna Dr. Gabriel Vidal Domínguez, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, se evaluaron los términos una pregunta PICO que satisfaga la necesidad de los casos de los pacientes con la siguiente condición clínica:

P	Pacientes adultos con aspergillosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y anfotericina B deoxicolato.
I	Amfotericina B liposomal.
C	Anfotericina B deoxicolato.
O	Eventos adversos. Calidad de vida. Discapacidad. Sobrevida Global.

B. ASPECTOS GENERALES

La aspergillosis invasiva (AI) se describe como una infección potencialmente letal (Traunmüller, y otros 2011) con una incidencia alta especialmente en países sub-desarrollados; anualmente a nivel mundial, se observan aproximadamente 200,000 nuevos casos de pacientes con aspergillosis invasiva y cerca de 1.2 millones de personas llegan a padecer de aspergillosis crónica pulmonar (Verweij, y otros 2015). La especie *Aspergillus fumigatus* es la causante de aproximadamente el 80% de todas las infecciones de aspergillosis (Traunmüller, y otros 2011).

La AI afecta sobre todo al paciente inmunocomprometido, por lo que el enfoque de las terapias para el manejo de esta enfermedad, se centra en recuperar la función leucocítica y reducir la carga fúngica a través de agentes antifúngicos potentes. En casos especiales de infecciones localizadas y de contención se recurre también a la cirugía (Traunmüller, y otros 2011). El primer tratamiento convencional empleado durante décadas fue amfotericina B deoxicolato (AMB), el cual, a pesar de su eficacia de aproximadamente 30%-50% demostrada en ensayos clínicos fase III, está asociado a eventos adversos como nefrotoxicidad, anemia e hipokalemia aguda y crónica. Posteriormente, la aparición de formulaciones lipídicas de amfotericina B (i.e. L-AMB; ABCL) y tratamientos "azoles" (i.e. voriconazol, fluconazol), reemplazaron el uso de AMB por ser igual de eficaces que AMB, pero con un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad para el paciente.

Específicamente, voriconazol está recomendado como tratamiento de primera línea para AI e incluso para otros sub-tipos de aspergillosis. Las opciones alternativas de segunda línea incluyen las formulaciones de amfotericina B (de preferencia en su formulación lipídica L-AMB o ABCL para disminuir el riesgo de toxicidad), o regímenes combinatorios de voriconazol o L-AMB con caspofungina.

Sin embargo, existen casos de pacientes que también presentan eventos adversos a la segunda línea de tratamiento, para los cuales se necesita una alternativa como tercera línea de menor toxicidad. Así, la presente evaluación de tecnología sanitaria buscó recabar la evidencia científica disponible acerca de la eficacia y seguridad de amfotericina B liposomal (L-AMB) en comparación a AMB como tercera línea de tratamiento en pacientes con aspergillosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y amfotericina B deoxicolato.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES

Las formulaciones lipídicas (i.e. L-AMB y ABCL) fueron desarrolladas principalmente para eludir la nefrotoxicidad potencial de la molécula de amfotericina B. De las dos formulaciones mencionadas, la amfotericina B liposomal o L-AmB (AmBisome®; Gilead



Sciences), es la que ha sido más ampliamente estudiada en ensayos clínicos comparativos en AI.

El mecanismo de acción de L-AMB ha sido descrito ampliamente en los dictámenes preliminares de evaluación de tecnología sanitaria N° 005 en el 2016 (IETSI 2016), y N° 009 en el 2017 (IETSI 2017), en los cuales la misma molécula ha sido evaluada para pacientes con criptococosis como terapia de segunda línea y mucormicosis en primera línea. Brevemente, L-AMB, es la molécula más pequeña de las fórmulas de amfotericina B, compuesta por liposomas que se unen a los esteroides en la membrana del hongo, desestabilizando así la permeabilidad de la misma y produciendo la lisis del patógeno.

Por su parte, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés), ha autorizado el uso de L-AMB para las siguientes condiciones:

- a) Meningitis criptocócica en pacientes infectados por VIH,
- b) infecciones sistémicas causadas por especies de *Aspergillus*, *Candida* y *la Criptococcus* en pacientes refractarios o intolerantes a la terapia con AMB,
- c) Leishmaniasis visceral y tratamiento empírico de pacientes con neutropenia febril y sospecha de infección fúngica.



En el Perú, según la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) y el Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado (OSCE), existe registro sanitario de amfotericina B liposomal (AMPHOLIP 50mg/10ml); cuyos costos son descritos a continuación.



Registro Sanitario	NOMBRE	Forma farmacéutica	Precio por ampolla
EE01034	AMFOTERICINA B LIPOSOMAL 50MG	Polvo para dispersión para perfusión	S/. 1,640.00 ¹
E20381	AMPHOLIP 50MG/10ML	Concentrado para solución para perfusión	
EE04354	AMPHOLIP 50MG/10ML	Suspensión para inyección	

¹ Fuente: Sistema SAP- EsSalud consultado el 28 de febrero del 2017



Los costos del tratamiento por paciente con AMB y con L-AMB durante 8 semanas para un paciente de 70 kg en dosis máximas permitidas se describen en la siguiente tabla:

Medicamento	Precio por ampolla ²	Dosis mg/kg/día	Precio por tratamiento ³
Amfotericina B Deoxicolato (AMB) 50mg	S/. 34.68	1mg/kg/día	S/. 679.75
Amfotericina B Liposomal 50mg/10 ml	S/. 1,640.00	3-5 mg/kg/día	S/. 160,720.00 ⁴



² Se considera una ampolla de 50mg/10ml

³ Se considera un tratamiento de administración diaria durante dos semanas (14 días).

⁴ Precio calculado asumiendo el uso a dosis máxima de 5mg/kg de peso por paciente durante 2 semanas de tratamiento



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se utilizó el motor de búsqueda Pubmed empleando el algoritmo mostrado en la subsección B y los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, en línea con los criterios de elegibilidad.

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de amfotericina B liposomal como tercera línea de tratamiento en pacientes con aspergillosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y amfotericina B deoxicolato. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente, se revisaron las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).



B. TERMINOS DE BUSQUEDA

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.

Lenguaje libre

- Amphotericin B
- Amphotericin B deoxycholate
- Liposomal amfotericin B
- Ambisome
- Liposomal
- Refractory
- Aspergillosis
- Safety
- Adverse events
- toxicity





Términos MeSH

- Amphotericin B/therapeutic use
- Antifungal Agents/therapeutic use
- Aspergillosis/drug therapy
- Aspergillus/classification
- Aspergillus/isolation & purification
- Azoles/therapeutic use
- Deoxycholic Acid/therapeutic use
- Echinocandins/therapeutic use
- Practice Guidelines as Topic



Sustancias

- Antifungal Agents
- Azoles
- Drug Combinations
- Echinocandins
- liposomal amphotericin B
- Deoxycholic Acid
- Amphotericin B
- amphotericin B, deoxycholate drug combination



Tipos de publicación

- Research Support, Non-U.S. Gov't

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 SELECCION DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA





A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de Amfotericina B Liposomal como tercera línea de tratamiento en pacientes con aspergillosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y amfotericina B deoxicolato.

Guías de práctica clínica (GPC): Se encontró la guía de práctica clínica IDSA 2016 en la cual se describe el manejo de aspergillosis por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas. Asimismo, se encontró y describió la guía elaborada por Al-Abdely et al. 2014 para el manejo de aspergillosis en el Medio Oriente.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS): No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria en la pregunta PICO establecida.

Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (RS y MA): No se encontraron revisiones sistemáticas en la pregunta PICO establecida.

Ensayos clínicos: No se encontraron ensayos clínicos en la pregunta PICO establecida.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

Infectious Diseases Society of America (2016) – "Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America." (Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2016)

Esta guía de práctica clínica realizó una revisión de la evidencia disponible acerca del manejo de aspergillosis, la cual fue publicada en el 2008. Se realizó una actualización reciente que fue publicada en mayo del 2016. Para la elaboración de esta guía, el panel de autores estuvo conformado por 17 especialistas, expertos en el manejo de aspergillosis. Adicionalmente, la guía se desarrolló usando el sistema GRADE para la evaluación de la calidad de la evidencia.

A continuación, se detallan las recomendaciones de la IDSA con respecto a los regímenes de tratamiento y terapias concomitantes para el manejo de aspergillosis invasiva:



- 
- 
- 
- "Se recomienda el tratamiento primario con voriconazol (recomendación fuerte⁵, evidencia de alta calidad).
 - "La iniciación temprana de la terapia antimicótica en pacientes con sospecha de IPA se justifica mientras se realiza una evaluación diagnóstica (Recomendación fuerte⁵, evidencia de alta calidad)."
 - "Los tratamientos alternativos incluyen L-AMB (fuerte recomendación; evidencia de calidad moderada), isavuconazol (Recomendación fuerte⁵, evidencia de calidad moderada), y otras formulaciones lipídicas de AMB (recomendación débil⁶; evidencia de baja calidad)."
 - "Tratamiento antimicótico combinado con voriconazol y una equinocandina puede ser considerada en pacientes seleccionados con IPA (recomendación débil⁶, evidencia de calidad moderada)."
 - "No se recomienda el tratamiento inicial con equinocandina (recomendación fuerte⁵, evidencia de calidad moderada)."
 - "Las equinocandinas (micafungina o caspofungina) se pueden emplear en los casos en que los antifúngicos azoles y polienos estén contraindicados (recomendación débil⁶, evidencia de calidad moderada)."
 - "Recomendamos que se prosiga el tratamiento del IPA durante un mínimo de 6-12 semanas, dependiendo en gran medida del grado y duración de la inmunosupresión, sitio de la enfermedad y evidencia mejora de la enfermedad (recomendación fuerte⁵, baja calidad evidencia)."

Con respecto a la tercera recomendación que responde a nuestra pregunta PICO de interés, es importante mencionar que no hay evidencia específica que respalde el uso de L-AMB como tratamiento alternativo a la primera línea con voriconazol o AMB. Dentro del grupo de las formulaciones lipídicas; los autores sugieren que, con respecto a minimizar las toxicidades, el fármaco más recomendable es L-AMB, sin embargo, la recomendación tampoco viene respaldada de evidencia en un ensayo clínico ni de referencia alguna.

Al-Abdely et al. 2014 – "Clinical practice guidelines for the treatment of invasive *Aspergillus* infections in adults in the Middle East region: Expert panel recommendations" (Al-Abdely, y otros 2014)

⁵ Recomendación fuerte: Para la población- La mayoría de personas en esta situación tomarían esta decisión. Para trabajadores de salud – La mayoría de personas deberían recibir la toma de decisión. Para gestores políticos – La recomendación debe ser adaptada como política en la mayoría de situaciones.

⁶ Recomendación débil: Para la población- Muchas personas en esta situación tomarían esta decisión, pero muchos no lo harían. Para trabajadores de salud – Esté preparado para ayudar a personas a tomar una decisión que sea consistente con sus propios valores o que ayude a la toma de decisión compartida. Para gestores políticos – Hay una necesidad de debate sustancial e involucramiento de partes interesadas.



El presente es un documento de recomendación como guía de práctica clínica, el cual contiene las primeras recomendaciones para el manejo de infección por *aspergillus* invasivas en el Medio Oriente. Las recomendaciones se elaboraron por consenso de expertos en enfermedades infecciosas y manejo de aspergilosis en junio del 2012 en Dubai. Los expertos consideraron las recomendaciones de la guía IDSA 2009, de la actualización del Consenso Europeo en Infecciones en Leucemia (ECIL4 por sus siglas en inglés) del 2011 y de la Guía Australiana del 2008. Los autores incluyeron grados de recomendación para el lector (escala A, B y C) y mencionan que la calidad de la evidencia para el sustento de las recomendaciones fue evaluada por el panel de expertos, sin embargo, no se detallan el método ni los criterios empleados para realizar tal evaluación.



Con respecto a las recomendaciones que responden a nuestra pregunta PICO en evaluación, este documento indica lo siguiente relacionado con aspergilosis pulmonar invasiva:

- Como terapia inicial se recomienda fuertemente el uso de voriconazol (grado A⁷). Las formulaciones lipídicas de anfotericina B (L-AMB), caspofungina, micafungina, posaconazol, itraconazol y anfotericina B deoxicolato se pueden utilizar como alternativas en caso de falla a la terapia (segunda línea), intolerancia (segunda línea), o falta de disponibilidad de voriconazol. El grado de recomendación para cada uno de los 6 medicamentos mencionados es grado B⁸.
- Anfotericina B liposomal (L-AMB), anfotecina B complejo lipídico (ABLCL), caspofungina o micafungina y anfotericina b deoxicolato debe utilizarse inicialmente en pacientes que reciban voriconazol como profilaxis.



La guía al igual que la guía de la IDSA 2016, recalca que el éxito de la terapia y monitoreo, dependerá de la adecuada evaluación de síntomas clínicos, así como de imágenes radiográficas rutinarias. La respuesta a la terapia se evalúa según esta guía a través de la prueba sérica serial para *Aspergillus galactomanano* y una tomografía CT del tórax.

Es importante mencionar que esta guía no presenta evidencia específica que respalde el uso de L-AMB como terapia alternativa a la primera línea con voriconazol o AMB. Dentro del grupo de las formulaciones lipídicas, los autores sugieren que, con respecto a minimizar las toxicidades, el fármaco más recomendable es L-AMB, sin embargo, la recomendación tampoco viene respaldada de evidencia en un ensayo clínico y se basaría solo en opinión de expertos.

⁷ Recomendación fuerte, basado en evidencia de al menos 1 ensayo controlado y aleatorizado

⁸ Recomendado, basado en evidencia de 1 o más ensayos clínicos bien diseñados; de un estudio cohorte o estudios analíticos caso-control; o de múltiples series de casos.

V. DISCUSION



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). La aspergillosis invasiva (AI) es una infección de alta mortalidad e incidencia dentro del grupo de las infecciones fúngicas, sobre todo en países sub-desarrollados.



El Petitorio Farmacológico de EsSalud, cuenta con los antifúngicos voriconazol y amfotericina B deoxicolato como primera y segunda línea de tratamiento respectivamente para el manejo de aspergillosis invasiva (AI). Ambos medicamentos están recomendados según las guías de práctica clínica internacionales para el manejo de la mencionada condición, siendo voriconazol el tratamiento de primera línea y las formulaciones lipídicas (incluyendo tanto AMB como L-AMB) como segunda línea. Sin embargo, existen casos de pacientes que también presentan eventos adversos a la segunda línea de tratamiento, para los cuales se necesita una alternativa como tercera línea de menor toxicidad. Así, la presente evaluación de tecnología sanitaria buscó recabar la evidencia científica disponible acerca de la eficacia y seguridad de amfotericina B liposomal (L-AMB) a continuación de AMB como tercera línea de tratamiento en pacientes con aspergillosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y amfotericina B deoxicolato.



La búsqueda sistematizada no encontró estudios que muestren diferencias en cuanto a eficacia y seguridad entre las formulaciones lipídicas (L-AMB versus AMB) en la población de pacientes con AI. Se identificó sólo dos guías de práctica clínica (IDSA 2016 y Abdely et al., 2014) que describieron el manejo de AI. Según la revisión de ambas guías, el primer tratamiento convencional para el manejo de AI es voriconazol. Seguidamente, un tratamiento alternativo sería una formulación lipídica (como L-AMB) por ser igual de eficaces. La IDSA indica que en países no desarrollados en los que la disponibilidad de L-AMB sea escasa o costosa, se emplea como alternativa también el uso de AMB, el cual es el caso de nuestro contexto nacional. Sin embargo, las recomendaciones de emplear formulaciones lipídicas como terapias alternativas posteriores a la primera línea con voriconazol no están apoyadas de evidencia científica en ensayos clínicos aleatorizados referenciados, por lo que se estipula que estas recomendaciones se basan únicamente en opinión de expertos basado en experiencia clínica. De hecho, ninguna de las dos guías clínicas hace recomendaciones para el manejo de AI en caso de eventos adversos a las dos primeras líneas (i.e. el empleo de una tercera línea).

Al no contar con evidencia sólida respaldada por estudios en AI, se recurrió a la opinión de expertos en infectología, los cuales manifestaron que, en primer lugar, con respecto a la eficacia, los diferentes tratamientos anti-fúngicos disponibles en el mercado peruano son similares. Con respecto al perfil de seguridad, ellos manifestaron que sí se han

observado diferencias en el desarrollo de reacciones adversas en el paciente por el uso de AMB frente al uso de L-AMB en otras poblaciones, las cuales han sido evaluadas previamente en dos Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria para el uso de L-AMB (Dictamen N° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016⁹ y Dictamen N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017¹⁰) descritos a continuación.



En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, se ha aprobado el uso de L-AMB como terapia de segunda línea en pacientes con criptococosis meníngea (CM) y que han presentado eventos adversos serios al uso de AMB. En dicho escenario, los desenlaces importantes a evaluar fueron con respecto a la seguridad: el desarrollo de nefrotoxicidad, hipokalemia y anemia severa. En el Dictamen N° 005, se concluye que, aunque no existe evidencia directa que apoye el uso de formulaciones lipídicas (i.e. L-AMB) en pacientes con CM que han desarrollado falla renal al uso de AMB, la propuesta de usar L-AMB en estos pacientes surge de la evidencia que éstas tendrían menor afectación de la función renal general. Así, la evidencia de mejor calidad metodológica encontrada fue un ECA fase III de Hamill et al., 2010, el cual mostró efectivamente, que el tratamiento con L-AMB presenta menor desarrollo de eventos adversos serios que AMB en pacientes con CM sin tratamiento previo. Este resultado se condice con los resultados presentados por dos revisiones sistemáticas Cochrane (Sloan et al., 2010 y Botero et al., 2015) sobre los efectos de L-AMB en la función renal en pacientes con infecciones fúngicas, CM, histoplasmosis, neutropenia febril y trasplante de hígado. Se debe resaltar que la evidencia encontrada en el ECA de Hamill et al., incluyó a pacientes con la misma enfermedad que los propuestos para la pregunta PICO de dicho Dictamen (criptococosis meníngea) por lo que es posible estipular que L-AMB tenga menor afectación de la función renal general tanto en pacientes naive como previamente tratados. Cabe mencionar que el ensayo muestra que la eficacia de L-AMB no es superior al tratamiento con AMB, por lo que el beneficio del uso de L-AMB sobre AMB consiste sólo en producir menor nefrotoxicidad.

En el Dictamen N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, se evaluó L-AMB como terapia de primera línea en pacientes con mucormicosis, siendo la decisión no-aprobatoria para su uso. En ese Dictamen, también se evaluó la intervención con L-AMB para desenlaces de seguridad asociados a la toxicidad de la formulación lipídica en comparación con AMB. La búsqueda de la evidencia no encontró estudios primarios (i.e. ECAs) que muestren directamente las diferencias entre L-AMB y AMB en cuanto a eficacia y seguridad. La

⁹ Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, "Seguridad y Eficacia de Formulaciones lipídicas en pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea y hayan presentado eventos adversos serios al uso de amfotericina b deoxicolato." http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros.html.
¹⁰ Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, "Eficacia y Seguridad de las Formulaciones Lipídicas de Amfotericina B para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con diagnóstico de mucormicosis." http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros.html.

preferencia de uso de L-AMB frente a AMB en dos guías de práctica clínica incluidas en esa evaluación, se basan en evidencia indirecta o de baja calidad proveniente de estudios observacionales retrospectivos, series de casos, estudios en animales o ensayos en otras infecciones micóticas invasivas donde el riesgo de desarrollar nefrotoxicidad es mayor con AMB. Es importante recalcar que en este caso, los estudios encontrados de baja calidad (i.e. series de casos, observacionales retrospectivos) presentan gran incertidumbre de los resultados reportados ya que pueden estar sesgados por múltiples factores de confusión no controlados, por lo que sus resultados no pueden ser atribuidos de manera confiable al tratamiento con L-AMB y no son evidencia sólida del verdadero beneficio neto que L-AMB puede ofrecer en términos de eficacia y seguridad. Adicionalmente, los ensayos que evaluaron otras infecciones fúngicas invasivas, no corresponden a la misma población de pacientes con la misma enfermedad que los propuestos para la pregunta PICO a evaluar en ese Dictamen (mucormicosis). Asimismo, se tomó cuenta que L-AMB no está exenta de producir eventos adversos de toxicidad renal, hipokalemia o anemia severa, en especial si es usada a altas dosis como lo es el caso de la mucormicosis. La eficacia y seguridad de L-AMB es dosis-dependiente, es decir, a mayor dosis se obtiene una mayor eficacia sin embargo una mayor dosis compromete también la seguridad, incrementando el riesgo de toxicidad. Por lo tanto, el beneficio neto adicional que ofrece el uso de L-AMB frente a AMB como primera línea en mucormicosis es incierto, y la decisión fue no-aprobatoria para su uso en ese contexto clínico, dado que el Petitorio Farmacológico de Essalud cuenta con AMB como terapia estándar para pacientes con mucormicosis.

Dados los argumentos expuestos en dos Dictámenes Preliminares, en los que se evaluó L-AMB en otras poblaciones, se considera que el contexto de la pregunta PICO actual se condice con el contexto del Dictamen Preliminar N°005. En primer lugar, la propuesta de usar L-AMB en estos pacientes surge de la evidencia y opinión de experto que ésta tendría una menor afectación de la función renal general. En segundo lugar, que tras el uso de AMB, se han agotado todas las líneas de tratamiento disponibles en el Petitorio Farmacológico de Essalud para el manejo de Aspergillosis invasiva. Seguidamente, los especialistas en infectología mencionados en la autoría del presente Dictamen, opinan que en su experiencia clínica, el desarrollo de la nefrotoxicidad por la administración continua de AMB puede llevar al paciente a la condición de falla renal con necesidad de terapia sustitiva (i.e. diálisis), condición que deteriora su calidad de vida considerablemente al requerir rehospitalizaciones constantes. Por esta razón los especialistas infectólogos indican que L-AMB sería la última alternativa de tratamiento tras haber agotado todas las opciones disponibles en el Petitorio Farmacológico de Essalud como lo son voriconazol y AMB. Este escenario se condice con el presentado en el Dictamen N° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 en el cual, para los pacientes con CM que presentaron nefrotoxicidad con AMB, el uso de L-AMB sería el único tratamiento alternativo subsiguiente que significa un menor riesgo de desarrollo de eventos adversos serios. Asimismo, a pesar de no haber encontrado evidencia directa referenciada en las



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
"EFICACIA Y SEGURIDAD DE AMFOTERICINA B LIPOSOMAL COMO TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON
ASPERGILLOSIS INVASIVA Y REACCIÓN ADVERSA A VORICONAZOL Y AMFOTERICINA B DECKICOLATO"

guías del manejo de aspergilosis, sobre la eficacia y seguridad de L-AMB frente a AMB en aspergilosis invasiva, se espera de manera razonable que la mejora de la función renal general de L-AMB es aplicable también a esta población de pacientes, así como se mostró en otras poblaciones mencionadas en las revisiones sistemáticas de Sloan et al., 2010 y Botero et al., 2015 descritos en el Dictamen N° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016.



VI. CONCLUSIONES

- No se ha encontrado evidencia directa sobre la eficacia y seguridad de L-AMB a continuación de AMB en pacientes con aspergillosis invasiva que hayan presentado eventos adversos a las primeras dos líneas de tratamiento con voriconazol y AMB. Tras la búsqueda sistemática, se encontraron dos guías de práctica clínica sobre el manejo de aspergillosis, las cuales recomiendan el uso de formulaciones lipídicas como L-AMB como terapias alternativas tras una primera línea con voriconazol. Sin embargo, la recomendación no viene respaldada de evidencia en ensayos clínicos en la población PICO de interés.
- Los pacientes de nuestra población PICO de interés han desarrollado eventos adversos con nefrotoxicidad por el uso continuo de AMB. La nefrotoxicidad a largo plazo, puede causar falla renal severa en el paciente al punto de requerir diálisis de no contar con una alternativa más segura.
- Según la opinión de expertos en infectología, existen diferencias en el desarrollo de reacciones adversas de toxicidad en el paciente entre AMB y L-AMB; existe evidencia indirecta de la mejora de la función general renal descrita en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 de seguridad y eficacia de formulaciones lipídicas en pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea y hayan presentado eventos adversos serios al uso de amfotericina b deoxicolato.
- Se espera de manera razonable que la mejora de la función renal general de L-AMB es aplicable también a la población de pacientes con AI al usar dosis similares, lo cual es congruente con los resultados obtenidos en otras poblaciones mencionadas en las revisiones sistemáticas de Sloan et al., 2010, Botero et al., 2015 y el ECA de Hamill et al., 2010 descritos en el Dictamen N° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016.
- Asimismo, los especialistas infectólogos aseguran que el uso de L-AMB constituiría la única alternativa de tratamiento sub-siguiente al AMB, al haber agotado ya las dos líneas de tratamiento disponibles en el Petitorio Farmacológico de Essalud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de Amfotericina B Liposomal (L-AMB) como tercera línea de tratamiento en pacientes con aspergillosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y amfotericina B deoxicolato. El tiempo de vigencia de este Dictamen Preliminar es de dos años.

VII. RECOMENDACIONES

Luego de iniciar el tratamiento con amfotericina liposomal, el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, tres informes describiendo los resultados clínicos en base a el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016. El primer informe debe ser remitido a las dos semanas de iniciar el medicamento, el segundo informe de seguimiento a las 4 semanas, y el tercer informe de seguimiento será emitido a las 12 semanas.

El informe debe contener de manera sistemática la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar:

- Evaluación de valores de la creatinina sérica al inicio, a las 72 horas y al final del tratamiento con amfotericina B liposomal (L-AMB).
- Sobrevida desde el momento de inicio de tratamiento con AMB.
- Sobrevida desde el inicio de tratamiento con L-AMB a las 4 y a las 12 semanas.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS



1. Al-Abdely, Hail, et al. 2014. «Clinical practice guidelines for the treatment of invasive *Aspergillus* infections in adults in the Middle East region: Expert panel recommendations.» *Journal of Infection and Public Health*, 20-31.
2. Botero Aguirre, Juan Pablo, y Alejandra Maria Restrepo Hamid. 2015. «Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function.» *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
3. Infectious Diseases Society of America (IDSA). 2016. «Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.»
4. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI. 2017. «Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017.» *Eficacia y Seguridad de las Formulaciones Lipídicas de Amfotericina B para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con diagnóstico de mucormicosis*. Febrero. Último acceso: Abril de 2017. http://www.essalud.gob.pe/ietisi/eval_prod_farm_otros.html.
5. Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI. 2016. «Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016.» *Seguridad y Eficacia de Formulaciones lipídicas en pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea y hayan presentado eventos adversos serios al uso de amfotericina b deoxicolato*. Enero. Último acceso: Abril de 2017. http://www.essalud.gob.pe/ietisi/eval_prod_farm_otros.html.
6. Sloan, Derek et al. 2008. «Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings.» *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
7. Traunmüller, Friederike, Martin Popovic, Karl.Heinz Konz, Freyja-maria Smoellar-Jüttner, y Christian Joukhadar. 2011. «Efficacy and Safety of Current Drug Therapies for Invasive Aspergillosis.» *Pharmacology*, 213-224.
8. Verweij, Paul et al. 2015. «International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant *Aspergillus fumigatus*.» *Drug Resistance Updates*, 30-40.

Anexo N°1

La persona a ser considerada para recibir el esquema de amfotericina B liposomal a dosis de 3-4mg/kg/día, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes con aspergillosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y amfotericina B deoxicolato
Grupo Etario	Sin restricciones
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente.	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Si la solicitud es por nefrotoxicidad, el paciente debe cumplir las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> o Presenta un incremento en 2.0 veces el valor de la creatinina sérica en referencia a sus valores basales o ha alcanzado un nivel igual o mayor a 1.5 mg/dL. o No está en hemodiálisis previo al tratamiento con Amfotericina B Deoxicolato. - Si la solicitud es por hipokalemia severa refractaria al tratamiento médico, al paciente debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> o Potasio sérico menor a valores de 2.5mEq/L o Presenta alteraciones electrocardiográficas, ileo paralítico o rabdomiolisis secundarias a hipokalemia severa.





	<ul style="list-style-type: none"> o Evidencia laboratorial o clínica documentada de resistencia a reposición adecuada de potasio por más de 24 horas. - Si la solicitud es por anemia severa refractaria a terapia transfusional, el paciente debe cumplir las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> o Hemoglobina menor a 8.0 g/DL. o Evidencia laboratorial o clínica documentada que el paciente no mejora a la terapia transfusional.
<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Valores séricos de potasio al inicio y al final de tratamiento con AMB. - Valores de hemoglobina al inicio y al final de tratamiento con AMB. - Evaluación de valores de creatinina sérica al inicio y al final de tratamiento con AMB. - Hoja amarilla de reacciones adversas.
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de valores de la creatinina sérica al inicio, a las 72 horas y al final del tratamiento con amfotericina B liposomal (L-AMB). - Sobrevida desde el momento de inicio de tratamiento con AMB. - Sobrevida desde el inicio de tratamiento con L-AMB a las 4 y a las 12 semanas.