



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°080-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE POSACONAZOL EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON MUCORMICOSIS Y TRATAMIENTO PREVIO CON
AMFOTERICINA B**



**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

Noviembre, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub-Gerente de la Sub-Dirección de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Patricia Pimentel Álvarez – Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI-ESSALUD.
4. Veronica Victoria Peralta Aguilar – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
5. Francis Rojas Rodriguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
6. Rosario Cerpa Polar – Médica Infectóloga Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
7. Adriana Bustinza Álvarez – Médica Hematóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
8. Luis Hercilla Vásquez – Médico Infectólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren



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 en pacientes pediátricos con mucormicosis y tratamiento previo con amfotericina B. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 080-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú, 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

ECMM European Confederation of Medical Mycology

ESCMID European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ETS Evaluación de Tecnología Sanitaria

FDA Food and Drug Administration

GPC Guías de Práctica Clínica

IETSI Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

NGC National Guideline of Clearinghouse

NICE National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido

RS Revisión Sistemática

SMC Scottish Medicines Consortium

TRIP Translating Research into Practice



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCION	7
A. ANTECEDENTES	7
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES	9
III. METODOLOGÍA.....	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
B. TERMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
IV. RESULTADOS.....	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	14
B. DESCRIPION Y EVALUACION DE EVIDENCIA ENCONTRADA	15
V. DISCUSION	17
VI. CONCLUSIONES.....	19
VII. RECOMENDACIONES	20
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	21
ANEXO N° 1 – Condiciones de uso.....	22



I. RESUMEN EJECUTIVO

- En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, se aprueba el uso de posaconazol en pacientes adultos con mucormicosis y respuesta inadecuada o eventos adversos al uso de amfotericina B, en base a la opinión de expertos en consenso documentada en una guía de práctica clínica y revisiones de series de casos, así como en base a la experiencia clínica observada por los especialistas de EsSalud.



- Tras la aprobación del uso de posaconazol en la población adulta, surge una nueva pregunta a responder con respecto al tratamiento de un caso pediátrico, el cual ya venía recibiendo tratamiento con posaconazol extra institucionalmente a pesar que la FDA solo ha aprobado el uso de posaconazol en pacientes mayores de 13 años. La necesidad de usar una terapia con posaconazol surge a partir de la urgencia de tratar una patología infecciosa grave que es potencialmente letal, y que va alterando en el transcurso de la misma, la calidad de vida del paciente de manera significativa. En estos casos, los especialistas apelan a la plausibilidad biológica de que el mismo compuesto activo pueda funcionar tanto en adultos como en niños.



- Al ser una enfermedad de alta mortalidad aún con los pacientes en tratamiento y además de muy baja prevalencia sobretodo en niños, existe escasa evidencia proveniente de ensayos clínicos que establezca claramente y respalde el tratamiento de mucormicosis especialmente en niños. Actualmente, la recomendación de primera línea de tratamiento consta de formulaciones de Amfotericina B, sin embargo para los pacientes que presentan falla al tratamiento, son intolerantes por eventos adversos, o vienen recibiendo tratamiento por largos periodos de tiempo, no existe una segunda línea definida. Posaconazol ha sido propuesto como un medicamento de segunda línea de tratamiento para mucormicosis ya que el paciente no desarrolla la toxicidad que involucran las terapias con Amfotericina B. Es por ello que el presente dictamen expone la evaluación de tecnología sanitaria de la eficacia y seguridad de posaconazol en pacientes pediátricos con mucormicosis que hayan recibido Amfotericina B.



- En la presente evaluación, se tomaron en cuenta los estudios revisados en el Dictamen preliminar N°046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 de mucormicosis en adultos, además de realizar una nueva búsqueda para la población pediátrica. Sin embargo, no se encontró evidencia directa que evalúe la eficacia y seguridad en la población pediátrica con mucormicosis que venga recibiendo tratamiento con Amfotericina B.

- Dado que la mucormicosis es una enfermedad de alta letalidad, con muy limitada disponibilidad de alternativas terapéuticas para pacientes con eventos adversos serios a la terapia a base de amfotericina B, y con poca evidencia existente que apoya el uso de posaconazol en este tipo de pacientes, se recurre a la opinión de expertos de EsSalud.



- Así, los expertos de EsSalud opinaron que posaconazol es la única alternativa disponible actualmente en el mercado peruano cuando el tratamiento a base de amfotericina B ya no es una opción. Su uso debe ser seguido de un registro sistemático sobre el efecto clínico en cada paciente, para así poder generar información que ayude seguir incrementando el cuerpo de evidencia acerca del potencial impacto de posaconazol en mucormicosis en pacientes que han desarrollado eventos adversos serios al uso de amfotericina B o refractariedad a la misma.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de posaconazol en pacientes pediátricos con mucormicosis que hayan recibido Amfotericina B, según lo establecido en el Anexo 01. La vigencia del presente Dictamen Preliminar es de un año. Asimismo, se establece que el efecto de posaconazol se evaluará con datos de los pacientes que usen este medicamento para determinar su impacto en desenlaces clínicos. Esta información servirá para una re-evaluación del medicamento al terminar la vigencia del presente dictamen preliminar.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (1), se evaluó la eficacia y seguridad del uso de posaconazol en pacientes adultos con mucormicosis y respuesta inadecuada o eventos adversos al uso de amfotericina B. En el referido Dictamen, se aprueba el uso de posaconazol en base a la opinión de expertos en consenso documentada en algunas guías de práctica clínica y series de casos, así como en base a la experiencia clínica observada por los especialistas de Essalud.



Tras la aprobación del uso de posaconazol en la población adulta, surge una nueva pregunta a responder con respecto al tratamiento de un caso pediátrico que padece de la misma patología, mucormicosis, el cual hasta antes de la evaluación de posaconazol en niños venía recibiendo tratamiento de mantenimiento con el mismo con buena evolución. Así, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016 (2)**, la Dra. Rosario Cerpa Polar de la Red Asistencial Rebagliati, hace hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) la solicitud con la siguiente pregunta PICO:



P	Pacientes pediátricos con diagnóstico de mucormicosis sistémica que se encuentra en tratamiento de mantenimiento con posaconazol
I	Posaconazol (suspensión): 20 mg/kg/día vía oral
C	Terapia soporte única vía oral
O	Sobrevida global Calidad de vida Cura de infección por mucormicosis.



La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con la Dra. Rosario Cerpa Polar y la Dra. Adriana Bustinza Álvarez de la Red Asistencial Rebagliati y el Dr. Luis Hercilla Vásquez de la Red Asistencial Sabogal, con lo cual se ajustaron los términos de la pregunta PICO, para así responder la necesidad de otros pacientes que puedan padecer la misma condición que la que inspiró la solicitud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

P	Paciente pediátrico con mucormicosis que haya recibido Amfotericina B y que tolere vía oral
I	Posaconazol
C	Amfotericina B

O	Sobrevida global Calidad de vida Hospitalización Progresión de la enfermedad Eventos adversos
---	---



Así, nuestra pregunta PICO de interés es la eficacia y seguridad del uso de posaconazol en pacientes pediátricos con mucormicosis que hayan recibido Amfotericina B.

B. ASPECTOS GENERALES



La mucormicosis (también conocida como zygomycosis) es una infección oportunista poco frecuente, potencialmente mortal causada por hongos del orden *Morales*. Aunque es una infección por hongos relativamente poco común en la población general, en comparación con la candidiasis y aspergilosis; los casos de mucormicosis han ido en aumento durante la última década. Este incremento se evidencia en registros de los centros de cáncer en los Estados Unidos y Europa. Un estudio encontró una casi duplicación de la frecuencia de los casos de mucormicosis en toda Francia en el lapso de 10 años de 0.7 millones en 1997 a 1.2 millones en el 2006. El aumento global, puede deberse al aumento del uso de la quimioterapia y los esteroides, asociado a un estado inmunocomprometido prolongado (1).



Existen diversas maneras de adquirir la infección, dentro de las cuales está la transmisión por inhalación de esporas, con la que se presentan formas de mucormicosis pulmonar. También se observan factores de riesgo que contribuyen a aumentar el riesgo mucormicosis, algunos ejemplos son la hiperglucemia no controlada y la sobrecarga de hierro (asociada con múltiples transfusiones como en el caso de talasemias o estados leucémicos). Los factores predisponentes para el desarrollo de mucormicosis en pacientes con cáncer hematológico son similares a los encontrados en otras infecciones de hongos oportunistas, como: neutropenia, monocitopenia, uso crónico de corticosteroides, reactivación del virus del herpes, enfermedad injerto-huésped, neoplasia hematológica activa, y trasplantes (1)



Debido a la dificultad en el diagnóstico precoz y el curso especialmente perjudicial en pacientes con leucemia y en pacientes con trasplante de médula ósea, hay una necesidad urgente de desarrollar nuevos métodos para el diagnóstico rápido y el tratamiento de esta enfermedad. El desbridamiento quirúrgico y el uso de compuestos anti fúngicos son la piedra angular en el tratamiento de la mucormicosis (1).

Está establecido en la práctica clínica general que la terapia antifúngica primaria consiste en la administración de un polieno (amfotericina B¹). Aunque la amfotericina B desoxicolato (AMB) ha sido la base de la terapia de la mucormicosis durante décadas y sobretodo en el Perú, existen actualmente otras formulaciones lipídicas de amfotericina B que generan menor nefrotoxicidad y que ser administradas por ende a dosis más altas durante un período de tratamiento más extenso (1).

Alternativamente, se encuentra en el mercado otra familia de antifúngicos con actividad hacia mucormicosis que son los triazoles, dentro de los cuales se encuentra el posaconazol, que además es un compuesto bien tolerado de espectro extendido y exhibe actividad in vitro e in vivo contra Mucorales (1).

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES

El posaconazol (Noxafil®) pertenece a la familia de los antifúngicos azoles, e inhibe la producción de ergosterol en el hongo mediante la unión y la inhibición de la lanosterol - 14alpha – desmetilasa, que se encuentra presente en casi todos los hongos, excepto *Pneumocystis* y *Pythium*. Tiene una estructura química diferente de fluconazol y voriconazol, que le permite interactuar con un dominio adicional de la diana, de modo que puede inhibir incluso cepas mutadas resistentes a fluconazol y voriconazol. Además puede permanecer activo cuando otros azoles ya están inactivos (1).

La vida media de posaconazol (22 – 35 horas) sugiere que una dosis de carga, seguida de una dosis diaria podría ser factible, y que una absorción completa puede ocurrir solo a dosis altas; sin embargo el régimen alimenticio puede tener efecto sobre la concentración del fármaco en suspensión oral, en consecuencia, se sugiere que la suspensión sea administrada con múltiples dosis al día con alimentos con alto contenido en grasa (1).

La aprobación de FDA se encuentra actualmente activa para el tratamiento de infecciones invasivas fúngicas como 40 mg/ml suspensión oral, tabletas de liberación lenta de 100 mg y la presentación endovenosa de 18 mg/ mL. Con respecto a la población específica, el inserto indica su uso como “profilaxis de infecciones invasivas de *Aspergillus* y *Candida*” en pacientes de “13 años a más que estén en alto riesgo de desarrollar dichas infecciones debido a estar severamente inmunocomprometidos como recipientes de trasplante de células hematopoyéticas, con enfermedad *graft-versus-host* o aquellos con malignidades hematopoyéticas con neutropenia prolongada por la quimioterapia” (3). Actualmente de acuerdo al observatorio de precios DIGEMID² cuenta con la información sobre el precio por Frasco en suspensión de Posaconazol

¹ La denominación de amfotericina o amfotericina es variable, así WHO (<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2920s/24.html#Jh2920s.24.1>) usa el término amfotericina mientras que DIGEMID usa el término amfotericina. Para efectos del presente dictamen y de acuerdo a su aprobación en nuestro país, se utilizará el término Amfotericina (amphotericin en inglés).

² Observatorio de precios Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas: Consulta realizada el 05 de Julio del 2016. <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe>

(NOXAFIL) por lo cual el cálculo aproximado de uso para un paciente con diagnóstico de mucormicosis es el siguiente:

Presentación: NOXAFIL 40mg/mL. Solución – Suspensión Frasco 105 ml.

Dosis diaria requerida en niños ³	Costo de tratamiento por meses ⁴	Costo de tratamiento por 6 meses ⁵
<ul style="list-style-type: none"> • 20mg/kg/día 	<ul style="list-style-type: none"> • 180 días son aproximadamente 18 frascos • El costo por frasco: S./ 2, 975 .00 	s./ 53, 550.00



³ La duración del tratamiento se debe basar en la gravedad y el tipo de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión, y la respuesta clínica

⁴ Se tomó un tiempo medio de tratamiento de 6 meses (180 días).

⁵ Se calculo el precio en un niño con peso promedio de 20kg.

III. METODOLOGÍA

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 posaconazol en pacientes pediátricos con mucormicosis que hayan recibido previamente tratamiento con Amfotericina B. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos (FDA), la *European Medicines Agency* (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente se buscaron Guías de Práctica Clínica a través de los metabuscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline), *The National Guideline of Clearinghouse*, y *Health Systems Evidence*. Finalmente, se realizó una búsqueda dentro de la información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como *The Cochrane Library*, *The National Institute for Health and Care Excellence* del Reino Unido (NICE), la Autoridad Nacional en Salud de Francia (HAS), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* de Canadá (CADTH), y *The Scottish Medicines Consortium* de Escocia (SMC).

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.

Tipos de Publicación

Clinical Trial, Phase III

Randomized Controlled Trial

Clinical Trial

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

Multicenter Study

Términos Mesh



Antifungal Agents/administration & dosage

Antifungal Agents/pharmacokinetics

Antifungal Agents/pharmacology

Antifungal Agents/therapeutic use

Child

Fungi/drug effects

Immunocompromised Host

Mucormycosis/drug therapy

Mucormycosis/microbiology

Retrospective Studies

Treatment Outcome

Triazoles/administration & dosage

Triazoles/pharmacokinetics

Triazoles/pharmacology

Triazoles/therapeutic use

Zygomycosis/drug therapy

Zygomycosis/microbiology



Sustancias

Antifungal Agents

DNA, Fungal

Drug Combinations

Deoxycholic Acid

Amphotericin B

amphotericin B, deoxycholate drug

Liposomal amphotericin B

Posaconazol

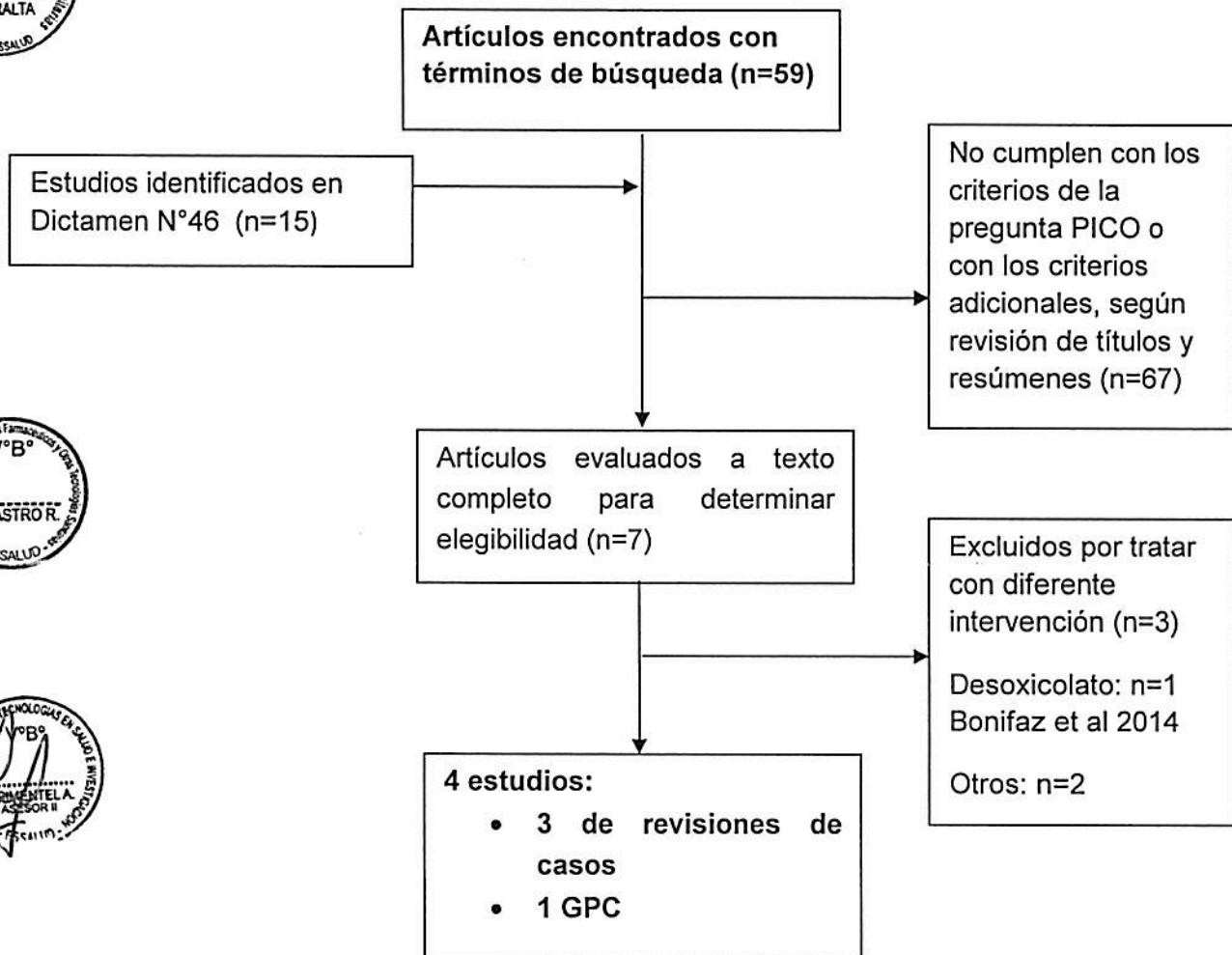


C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC) de mejor calidad metodológica, 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 extrajeron ensayos clínicos 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. En caso de no encontrar ECAs fase III o estudios de mayor nivel de evidencia, se consideraron estudios de cohorte sin comparador, observacionales y reportes de casos.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCION DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



A la fecha aún no existe una indicación de etiqueta para el uso de posaconazol en niños con mucormicosis, por lo que su aplicación en casos pediátricos se basa únicamente en decisión y criterio clínico del caso. Debido a esto, la literatura científica disponible se refiere a la eficacia y seguridad de posaconazol en adultos con mucormicosis, la cual fue encontrada y descrita detalladamente en el Dictamen previo de posaconazol N° 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Esta evidencia responde únicamente de manera indirecta a nuestra pregunta PICO de interés: eficacia y seguridad del uso de posaconazol en pacientes pediátricos con mucormicosis que hayan recibido Amfotericina B.



Se realizó una nueva búsqueda para así procurar recabar toda de evidencia disponible que pueda responder a la pregunta PICO de interés. En la presente sinopsis se describe toda la evidencia considerada para el presente dictamen (tanto la evidencia nueva evidencia encontrada como la evidencia utilizada en el Dictamen previo) y se explica cómo esta evidencia falla en responder de manera precisa la pregunta PICO de interés.



Guías de práctica clínica (GPC): No se encontraron GPC con recomendaciones para la población pediátrica de interés. En la búsqueda realizada previamente para el Dictamen N° 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 se encontró la Guía de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica (ESCMID y ECMM) (4) para el diagnóstico y manejo de la mucormicosis del 2013 cuyas recomendaciones se aplican en adultos.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS): No se encontraron revisiones sistemáticas ni evaluaciones de tecnología sanitaria con evidencia directa




Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (RS y MA): No se encontraron revisiones sistemáticas ni evaluaciones de tecnología sanitaria con evidencia directa.


Ensayos clínicos (EC): No se encontraron ensayos clínicos respecto al uso de posaconazol en casos pediátricos con mucormicosis.

Series de casos: Existen algunas revisiones de casos y de literatura que han llevado a la elaboración de recomendaciones en la guía de la ESCMID y ECMM mencionada en adultos. En el Dictamen N° 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 se describieron 3 estudios de revisión de series de casos: Greenberg, et al 2006 (5), Van Burik et al., 2006 (6), Vehreschild et al., 2013 (7), y una revisión de la literatura Spellberg et al. La nueva búsqueda del presente Dictamen identificó otra revisión de serie de casos de Bonifaz et al 2014 (8), en la cual se evaluaron niños con mucormicosis en México, sin embargo la intervención solo incluyó amfotericina B desoxicolato y no posaconazol.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA ENCONTRADA



En resumen, se consideraron para el presente Dictamen la GPC y los 3 estudios de series de casos encontrados para el Dictamen N° 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. La guía de la ESCMID y ECMM (4) considera a posaconazol como terapia de rescate para mucormicosis para pacientes adultos en los casos en los cuales amfotericina B no es una opción de ya sea por no responder a la terapia o por presentar intolerancia o eventos adversos con la terapia anti fúngica previa, o debido a una combinación de ambos. La recomendación de uso de posaconazol tiene una fuerza de recomendación A, lo cual indica que la guía “apoya fuertemente una recomendación de uso”, más esto no debe confundirse con el nivel de evidencia. El nivel de evidencia, tal como lo describe la guía, se refiere a la calidad de la evidencia con la cual se apoya la recomendación basándose en la calidad de los estudios, la cual, para el caso de posaconazol en adultos con mucormicosis fue IIu⁶, sustentada en reportes de casos; el nivel de evidencia más bajo.



De las series de casos descritas en el Dictamen N°46, el estudio de Vehreschild et al., 2013 (7) evaluó 96 casos, de los cuales 16 pacientes fueron niños menores a 13 años. De ellos, 12 recibieron tratamiento con formulaciones lipídicas de amfotericina B (1 con desoxicolato, 12 con liposomal y 1 con complejo lipídico). De los niños que recibieron formulas de amfotericina B, 7 pacientes recibieron consecutivamente posaconazol, obteniendo una respuesta completa tras la intervención. Se reportaron también dos pacientes que recibieron posaconazol como monoterapia y obtuvieron asimismo respuesta completa. La mediana de tratamiento con posaconazol fue de 5 meses (rango entre 7 días y 34 meses) y las dosis utilizadas en niños variaron de 200 a 800 mg /día. Finalmente hubo 7 pacientes de los que no se tiene registro de intervención con posaconazol, pero que recibieron otras terapias como amfotericina liposomal y/o caspofungina, y obteniendo 4 respuestas completas, 2 parciales y 1 sin respuesta. Además de este estudio se consideró la revisión de casos de Greenberg, et al., 2006 (5) también descrita en el Dictamen N°46, la cual solo incluyó la intervención de un niño de siete años en su recolección de datos y obtuvo respuesta parcial tras el uso de posaconazol 200mg y amfotericina B, oxígeno hiperbárico y desoxicolato. Finalmente, el Dictamen previamente mencionado describió el estudio de Van Burik et al., 2006 (6) no reportó datos de casos pediátricos. Es importante mencionar que todos estos estudios de revisiones de casos, incluso presentando resultados de casos pediátricos, involucran una calidad de evidencia muy baja debido a las limitaciones metodológicas que



⁶ El nivel de evidencia II según la guía es definido por: Pruebas de al menos un ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización; cohortes o de casos y controles; de múltiples series de tiempo; resultados dramáticos de experimentos no controlados. La letra “u” es utilizada para catalogar a los ensayos no controlados.



padecen sus diseños no controlados y sin comparador. Por lo tanto, estas revisiones no constituyen suficiente sustento científico para realizar conclusiones acerca de la eficacia y seguridad de posaconazol en la patología de interés. A la fecha no se ha encontrado ningún ensayo clínico de buena calidad metodológica que nos permita evaluar la eficacia y seguridad del uso de posaconazol en niños con mucormicosis y que además hayan recibido amfotericina B previamente.



V. DISCUSION



La presente evaluación de tecnología realizó una búsqueda de la evidencia existente respecto a la eficacia y seguridad del uso de Posaconazol en casos pediátricos con mucormicosis y que además hayan recibido amfotericina B previamente. Tras la aprobación del uso de Posaconazol en la población adulta con mucormicosis en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, surge una nueva pregunta a responder con respecto al tratamiento de un caso pediátrico, a pesar que la FDA solo ha aprobado el uso de Posaconazol en pacientes mayores de 13 años.



En la sección de resultados, se menciona que se realizó una nueva búsqueda que recabe toda de evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad de Posaconazol tanto en adultos como en niños, incluyendo la evidencia utilizada en el Dictamen previo de mucormicosis en adultos. Para ambas poblaciones, la evidencia disponible encontrada recae en una única GPC de la ESCMID y ECMM y tres revisiones de series de casos, en su mayoría de casos de adultos con mucormicosis previamente tratados con amfotericina B. No se encontraron estudios diferentes a los descritos en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016.



Los estudios de series de casos involucran una calidad de evidencia muy baja debido a las limitaciones metodológicas que padecen sus diseños no controlados y sin comparador. Por lo tanto, estas revisiones no constituyen suficiente sustento científico para realizar conclusiones acerca de la eficacia y seguridad de Posaconazol en la patología de interés. A la fecha no se ha encontrado ningún ensayo clínico de buena calidad metodológica que nos permita evaluar la eficacia y seguridad del uso de Posaconazol en niños con mucormicosis y que además hayan recibido amfotericina B previamente.



Al carecer de evidencia de calidad para sustentar el uso de Posaconazol como alternativa en pacientes pediátricos con mucormicosis que han sido tratados con amfotericina B, se recurre al criterio de expertos con especialistas de EsSalud, mencionados en la autoría de la presente evaluación de tecnología sanitaria, las especialistas en infectología y hematología, Dra. Rosario Cerpa y Dra., Adriana Bustinza. Así, los expertos mencionados coinciden con las recomendaciones de la guía ESCMID y ECMM donde expertos de varios países europeos indican que posaconazol es la alternativa de rescate a los casos que no responden a primera línea de tratamiento, o que desarrollan eventos adversos o que se encuentren en alto riesgo de desarrollar nefrotoxicidad debido al tratamiento prolongado con amfotericina B. Los expertos mencionaron además que esta patología es de alta letalidad, cuyas alternativas de tratamiento son limitadas, sobretudo en el caso de pacientes que ya no pueden seguir el tratamiento con amfotericina; el posaconazol sería la única alternativa farmacológica disponible en el mercado peruano.



Otro punto importante mencionado por los expertos es que al constituir el posaconazol un tratamiento vía oral, puede ser administrado ambulatoriamente, reduciendo así el costo total respecto al tratamiento con amfotericina B, el cual requiere que el paciente se encuentre hospitalizado, y además disminuiría los riesgos generados por las hospitalizaciones, teniendo en cuenta que estos pacientes tienen factores que pueden predisponer infecciones intrahospitalarias.





VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen expone la evaluación de tecnología sanitaria de la eficacia y seguridad de posaconazol en pacientes pediátricos con mucormicosis que hayan recibido Amfotericina B.
- Posaconazol ha sido propuesto como un medicamento de segunda línea de tratamiento en pacientes pediátricos con mucormicosis que presentan falla al tratamiento, son intolerantes por eventos adversos, o vienen recibiendo tratamiento por largos periodos de tiempo, dado que al momento no existe una segunda línea de tratamiento definida para este tipo de pacientes
- La mucormicosis es una enfermedad de alta letalidad, con muy limitada disponibilidad de alternativas terapéuticas para pacientes con eventos adversos serios a la terapia a base de amfotericina B, y con poca evidencia existente que apoya el uso de posaconazol sobretodo en pacientes pediátricos cuyo uso es una indicación fuera de etiqueta.
- Así, se recurre a la opinión de los expertos de EsSalud, quienes opinaron que posaconazol es la única alternativa disponible actualmente en el mercado peruano cuando el tratamiento a base de amfotericina B ya no es una opción debido a que no responden a la terapia, son intolerantes o llevan largos periodos de tratamiento con alto riesgo de nefrotoxicidad debido a la amfotericina B.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de posaconazol en pacientes pediátricos con mucormicosis que hayan recibido Amfotericina B, según lo establecido en el Anexo 01. La vigencia del presente Dictamen Preliminar es de un año. Asimismo, se establece que el efecto de posaconazol se evaluará con datos de los pacientes que usen este medicamento para determinar su impacto en desenlaces clínicos. Esta información servirá para una re-evaluación del medicamento al terminar la vigencia del presente dictamen preliminar.





VII. RECOMENDACIONES

La desbridación de las zonas accesibles es recomendable e ideal previa a la administración del tratamiento, salvo en caso que no sea posible en la zona afectada.

Se debe asegurar que el uso de este medicamento sea hecho con un seguimiento estrecho de los resultados clínicos que se obtengan de tal manera que permita seguir construyendo el cuerpo de evidencia acerca de la eficacia y seguridad de posaconazol en el tratamiento de este tipo de pacientes para los que el amfotericina B ya no constituye una alternativa.



Luego de usado posaconazol se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, un informe semestral con el Anexo 07 según lo especificado en la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016 durante el tratamiento con posaconazol



Desenlaces Clínicos a reportar:

- Seguimiento por imágenes
- Perfil hepático
- Evolución clínica



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS



1. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI ESSALUD. Sub-Dirección de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°046 - SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016*. [En línea] Mayo de 2016. [Citado el: 09 de Noviembre de 2016.]



2. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Sub-Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. *Directiva 003-IETSI-ESSALUD*. [En línea] 15 de Mayo de 2016. [Citado el: 3 de Noviembre de 2016.] http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros.html.

3. Administración de Drogas y Alimentos (FDA). Highlights of Prescribing Information - NOXAFIL. [En línea] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022003s008,022027s001lbl.pdf.



4. Sociedad Europea de Microbiología Clínica . Guía clínica conjunta ESCMID y ECMM para el diagnóstico y manejo de la mucormicosis 2013. [En línea] 2013.

5. Greenberg RN, Mullane K, van Burik J -a. H, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006, Vol. 50, 1.



6. van Burik J-AH, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006, Vol. 42, 7.

7. Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJGT, Liss B, Farowski F, Kochanek M, et al. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol*. 2013, Vol. 39, 3.

8. Bonifaz, Alexandro, y otros. Mucormycosis in children: a study of 22 cases in a Mexican hospital. *Mycoses*. 2014, Vol. 57, suppl 3.

ANEXO N° 1 – Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el esquema de Posaconazol a dosis de 20mg/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):

Diagnóstico/condición de salud	<ul style="list-style-type: none"> - Paciente pediátrico con diagnóstico comprobado o por sospecha de Mucormicosis que haya recibido Amfotericina B
Grupo Etario	<ul style="list-style-type: none"> - Edad menor o igual a 13 años.
Tiempo máximo que el Comité aprueba el uso del medicamento en cada paciente	<ul style="list-style-type: none"> - 6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento con alguna de las siguientes condiciones	<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 No está en hemodiálisis previo al tratamiento con Amfotericina B. - Si la solicitud es por hipokalemia severa refractaria al tratamiento médico, el paciente debe cumplir las siguientes condiciones: <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. o Evidencia laboratorial o clínica documentada de resistencia a reposición adecuada de potasio por más de 24 horas. - Si la solicitud es por refractariedad a la primera línea (falla al tratamiento): <ul style="list-style-type: none"> o El paciente debe haber recibido tratamiento con primera línea de Amfotericina B.



<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Valores sérico de potasio al inicio y al final de tratamiento con Amfotericina B - Evaluación de valores de creatinina sérica al inicio y al final de tratamiento con Amfotericina B - Hoja amarilla de reacciones adversas
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada cada tres meses y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento por imágenes - Perfil hepático - Evolución clínica

