



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

## INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



### DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 038-DETS-IETSI-2022

### EFICACIA Y SEGURIDAD DE AMFOTERICINA B LIPOSOMAL EN PACIENTES ADULTOS CON MUCORMICOSIS E INTOLERANCIA O CONTRAINDICACIÓN A AMFOTERICINA B DEOXICOLATO



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías  
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



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

Octubre, 2022

## EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Héctor Huapaya Cabrera – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado - equipo técnico, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



## CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Gabriel Vidal Domínguez - médico internista, 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 en pacientes adultos con mucormicosis e intolerancia o contraindicación a amfotericina B deoxicolato. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 038-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

## RESUMEN EJECUTIVO

### I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de anfotericina B liposomal (L-AMB) en pacientes adultos con mucormicosis e intolerancia o contraindicación a anfotericina B deoxicolato (d-AMB). Esta evaluación es realizada a solicitud de la Dra. Marlies Pizarro Perea, médica hematóloga del Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati. Así, en concordancia con la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Red Prestacional Rebagliati envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico anfotericina B liposomal no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Gabriel Vidal Domínguez, médico internista del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

**Tabla 1.** Pregunta PICO validada con especialista

<b>P</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de mucormicosis, intolerancia* o contraindicación absoluta a anfotericina B deoxicolato
<b>I</b>	Mejor terapia de soporte <sup>†</sup> + L-AMB (intravenosa)
<b>C</b>	Mejor terapia de soporte <sup>†</sup> sola
<b>O</b>	Mortalidad Respuesta clínica Respuesta radiológica Respuesta micológica Calidad de vida Eventos adversos

\* Toxicidad clínicamente significativa que da lugar a la discontinuación del tratamiento. Incluye la nefrotoxicidad (creatinina sérica de dos o más veces el valor inicial), la hipokalemia (potasio sérico  $\leq 2.5$  mmol/L), la hipomagnesemia (magnesio sérico  $\leq 0.6$  mmol /L), entre otros (Walsh et al. 1999).

<sup>†</sup> La mejor terapia de soporte (MTS) incluye el control de la enfermedad subyacente y, cuando sea requerido, la cirugía (desbridamiento quirúrgico del tejido afectado).

## II. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de la mucormicosis se han descrito previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (IETSI-EsSalud 2017). Brevemente, la mucormicosis es una infección fúngica angioinvasiva debida a hongos del orden Mucorales. Las presentaciones clínicas más comunes son la mucormicosis rinocerebral y la mucormicosis pulmonar. La presentación inicial puede ser asintomática o sutil, con fiebre como único síntoma de presentación (Anna Skiada, Pavleas, and Drogari-Apiranthitou 2020). La mucormicosis es una infección potencialmente mortal. Una revisión de casos de mucormicosis reportó una tasa de mortalidad por todas las causas del 82 % sin terapia antifúngica, del 39 % si es tratada con d-AMB y del 31 % si es tratada con L-AMB (Roden et al. 2005).

El tratamiento de la mucormicosis implica una combinación de desbridamiento quirúrgico de los tejidos afectados y terapia antifúngica. También es crítica la eliminación de los factores que predisponen a la infección, como la hiperglucemia, la acidosis metabólica, la administración de deferoxamina y la neutropenia (A Skiada et al. 2018). Una secuencia propuesta de tratamiento antifúngico es usar primero la terapia intravenosa (terapia de inducción) (por ejemplo, d-AMB o L-AMB), al menos hasta que se detenga la progresión de la enfermedad, y luego cambiar a la terapia oral en pacientes estables (terapia de mantenimiento) (Oliver A Cornely et al. 2019). En EsSalud, el medicamento disponible para el tratamiento inicial de la mucormicosis es la d-AMB. Sin embargo, se ha descrito que la d-AMB causa vasoconstricción renal y puede reducir la tasa de filtración glomerular (TFG) en más de la mitad de pacientes tratados. En dos revisiones de pacientes tratados con d-AMB, se observó que, aproximadamente, el 30 % de los pacientes mostró un aumento del 50 % o más en su nivel de creatinina sérica (Bates et al. 2001; Harbarth et al. 2001). La nefrotoxicidad asociada al uso de la d-AMB generalmente es reversible con la interrupción de la terapia; sin embargo, la disfunción renal recurrente puede ocurrir si se reinstituye el tratamiento (Sterns 2022). Así, los médicos especialistas de EsSalud solicitan la L-AMB para el tratamiento de pacientes con mucormicosis e intolerancia o contraindicación a d-AMB, con base en evidencia que sugiere que la incidencia y la gravedad de la nefrotoxicidad pueden minimizarse, aunque no eliminarse, mediante el uso de la L-AMB (Botero Aguirre and Restrepo Hamid 2015).

La L-AMB es un antibiótico antifúngico producido por el *Streptomyces nodosus*. Se cree que la molécula actúa uniéndose al ergosterol presente en la membrana celular fúngica, alterando la permeabilidad de la membrana y provocando la fuga de componentes celulares con la subsiguiente muerte celular. Además, se ha descrito que, a diferencia de la d-AMB, la L-AMB no se filtra por vía renal, lo que evita su interacción con las células de los túbulos distales. Esto explicaría la menor toxicidad renal observada con L-AMB. La dosis inicial recomendada para tratar la mucormicosis es de 5 mg/kg/día. Aunque se han usado dosis mayores de 5 mg/kg y hasta un máximo de

10 mg/kg en estudios clínicos y en la práctica clínica, los datos sobre la seguridad y eficacia de L-AMB para el tratamiento de la mucormicosis en estas dosis más altas son limitados (DIGEMID - MINSA 2022a).

La L-AMB es producido por la compañía farmacéutica Gilead y está disponible comercialmente en Perú. La Tabla 2 muestra los registros sanitarios vigentes de L-AMB (DIGEMID - MINSA 2022b).

**Tabla 2.** Registros sanitarios vigentes de L-AMB en Perú.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Titular
1	EE05171	Amphonex 50 mg	Pharmaris Peru S.A.C.
2	EE06393	Ambisome 50 mg	Biotoscana Farma De Peru S.A.C.
3	EE07454	Ambilip 50 mg	Oqcorp Sociedad Anonima Cerrada - Oqcorp S.A.C
4	EE04808	Ambilon 50 mg	Seven Pharma S.A.C.

La Tabla 3 muestra los costos estimados del tratamiento con L-AMB por paciente, contemplando únicamente el costo del medicamento.

**Tabla 3.** Costos del tratamiento con L-AMB por paciente.

Producto farmacéutico	Precio/unidad	Dosis recomendada	Costo del tratamiento (curso de 4 semanas) <sup>b</sup>
Amphonex 50 mg	S/ 340.00 <sup>a</sup>	5 mg/kg/día	S/ 66,640.00 – 72,324.00
Ambilon 50 mg	S/ 369.00 <sup>a</sup>		


<sup>a</sup> Sistema Informático SAP - EsSalud, 2022 (Sistema SAP - EsSalud 2022)

<sup>b</sup> Los costos de L-AMB se calcularon asumiendo un peso corporal de 70 kg y considerando 196 viales por el tratamiento completo.



El objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de L-AMB, en comparación con la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con mucormicosis e intolerancia o contraindicación a la d-AMB.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Además, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros. Asimismo, se revisó la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en enfermedades infecciosas, tales como: Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) y European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). Adicionalmente, se hizo una búsqueda en las páginas web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) y de la International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados. Las estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Web of Science y LILACS se encuentran en las Tablas 1 - 4 del Material Suplementario.

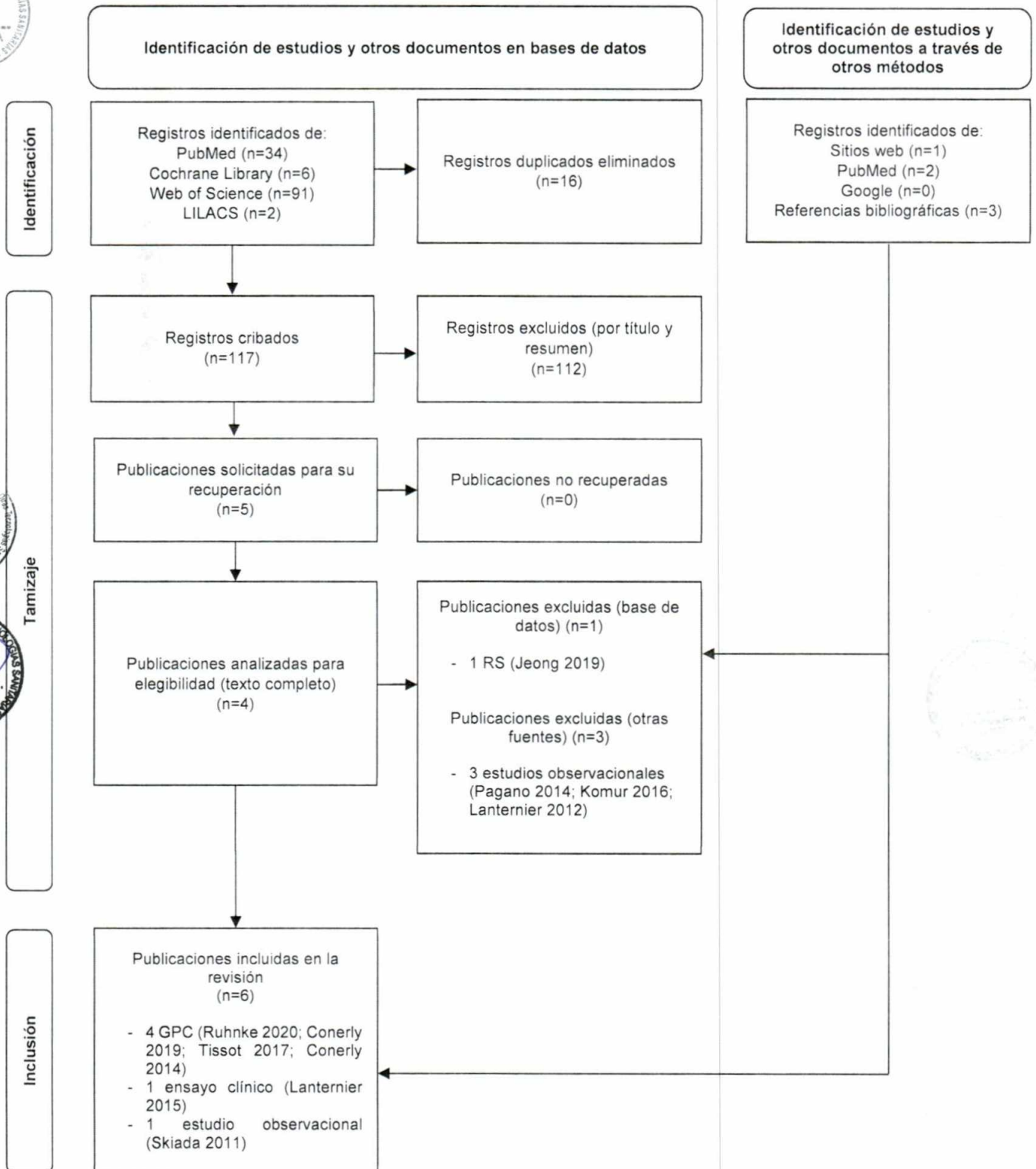


Inicialmente, la búsqueda de evidencia científica se limitó a las GPC, ETS, revisiones sistemáticas con meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. No obstante, dada la ausencia de ECA que respondieran a la pregunta PICO de interés, la búsqueda se amplió para incluir a los ensayos pivotaes de aprobación de uso del fármaco en la condición de interés, así como estudios observacionales. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas. Considerando que los contextos de rescate (falta de respuesta a una terapia previa debido a la resistencia o intolerancia al fármaco) incluyen a la población objetivo del presente dictamen, en la presente evaluación se revisaron las recomendaciones de uso de L-AMB en contextos de rescate y los estudios que sustentaron dichas recomendaciones.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios por título y resumen. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).

## IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



Abreviaturas: GPC, guía de práctica clínica; RS, revisión sistemática. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

La búsqueda de literatura permitió identificar seis publicaciones que se incluyeron en el cuerpo de evidencia del presente dictamen. Se incluyeron cuatro GPC realizadas por Infectious Diseases Working Party (AGIHO) - German Society of Hematology and Oncology (DGHO) (Ruhnke et al. 2020), European Confederation of Medical Mycology (ECMM) & Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSG ERC) (Oliver A Cornely et al. 2019), ECIL-6 (Tissot et al. 2017), y ESCMID & ECMM (O. A. Cornely et al. 2014). Además, se incluyeron los dos estudios citados en la ficha técnica de L-AMB aprobada por DIGEMID para sustentar el uso de L-AMB en mucormicosis: un ensayo clínico de un solo brazo (Lanternier et al. 2015) y un estudio observacional (A Skiada et al. 2011).



## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Tres de las cuatro GPC (AGIHO-DGHO, ECMM/MSG ERC, y ESCMID/ECMM) incluidas en esta evaluación recomendaron el uso de L-AMB en pacientes con mucormicosis y nefrotoxicidad o intolerancia a d-AMB. La dosis recomendada por ECMM/MSG ERC y ESCMID/ECMM fue de 5 mg/kg, mientras que AGIHO-DGHO no especificó la dosis en el contexto clínico antes mencionado. La cuarta guía (ECIL-6) recomendó otras intervenciones que no forman parte de la presente evaluación, como el uso combinado de L-AMB con caspofungina o con posaconazol. Ninguna guía hizo recomendaciones específicas para el contexto de contraindicación a d-AMB. En general, todas las guías recomendaron el uso de terapia antifúngica en pacientes con mucormicosis, por lo que usar únicamente la mejor terapia de soporte (MTS) no sería una opción. Todas las guías que recomendaron el uso de la L-AMB basaron su recomendación en un estudio observacional retrospectivo que incluyó únicamente 12 casos de pacientes con mucormicosis tratados con L-AMB (8 de los cuales habían recibido previamente d-AMB) (Pagano et al. 2004). A pesar del uso de evidencia de baja calidad, todas las guías elaboraron una recomendación de fuerza moderada a favor de L-AMB, lo que puede indicar una influencia significativa de los expertos.

Con respecto al estudio utilizado en las guías para sustentar la recomendación de uso de L-AMB, realizado por Pagano et al. (Pagano et al. 2004), este no fue incluido en el cuerpo de la evidencia de esta evaluación por no responder a la pregunta PICO planteada. Específicamente, este estudio no compara L-AMB frente a la MTS sola, sino frente a otras terapias, en su mayoría la terapia antifúngica con d-AMB (81 %). Brevemente, el estudio de Pagano et al. es un estudio observacional retrospectivo que incluyó a 59 pacientes con mucormicosis (periodo 1987-2001). De estos, 49 fueron tratados con terapia antifúngica y, de estos, 12 fueron tratados con L-AMB. Ocho de los 12 pacientes tratados con L-AMB habían recibido previamente d-AMB. Las razones para cambiar de d-AMB a L-AMB fueron insuficiencia renal, intolerancia a d-AMB o porque los médicos consideraron que el tratamiento con d-AMB había fracasado (no se describe el número de pacientes por cada razón). Según lo descrito en el artículo, 7 de los 12





pacientes que recibieron L-AMB (58 %) respondieron al tratamiento. En el análisis multivariado, el único factor que se correlacionó significativamente con la recuperación de la infección fue el tratamiento con L-AMB frente a otras terapias ( $p=0.001$ ). No se describen datos de seguridad. Las principales limitaciones del estudio son su diseño observacional y el pequeño tamaño muestral de pacientes tratados con L-AMB, lo que reduce tanto la certeza, como la precisión de los resultados.



El estudio de Lanternier et al. (Lanternier et al. 2015) no responde a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen por no tener un grupo control, pero se incluyó en el cuerpo de evidencia por ser uno de los dos estudios que sustenta el uso de L-AMB en la indicación de mucormicosis en la etiqueta del producto autorizado por la DIGEMID. Se trata de un ensayo clínico de un solo brazo (AmBizygo; NCT00467883) que evaluó la eficacia y tolerancia de L-AMB en dosis alta para el tratamiento inicial de la mucormicosis confirmada o probable. Los pacientes recibieron L-AMB 10 mg/kg/día durante 1 mes. El desenlace primario fue el porcentaje de respuestas favorables (respuesta completa o parcial) en la semana 4 o al final del tratamiento (EOT, por sus siglas en inglés), evaluado por un comité independiente. Las respuestas completas se definieron por la supervivencia dentro del período de observación preespecificado, la resolución de todos los síntomas y signos atribuibles a la enfermedad y anomalías radiológicas, y la evidencia micológica de erradicación de la enfermedad. Las respuestas parciales se definieron por la supervivencia dentro del período de observación preespecificado, la mejoría en los síntomas y signos atribuibles de la enfermedad y anomalías radiológicas, y la evidencia de eliminación de cultivos o de reducción de la carga fúngica. El estudio fue patrocinado por Gilead, la compañía farmacéutica que produce L-AMB.



El estudio de Lanternier et al. evaluó a 40 pacientes con mucormicosis (incluidos en el análisis de seguridad), de los cuales 34 se incluyeron en el análisis de eficacia (se excluyeron 6 pacientes porque no tenían un diagnóstico confirmado de mucormicosis o porque habían recibido tratamiento antifúngico previo). La mediana de edad en los 34 pacientes incluidos en el análisis de eficacia fue de 43 años. El 62 % de los casos ocurrieron en hombres. La mayoría de los pacientes tenían una neoplasia maligna hematológica como enfermedad subyacente primaria (53 %). El 71 % de los pacientes se sometieron a cirugía terapéutica. La mortalidad global fue del 38 % (13/34) en la semana 12. Los resultados en los 33 pacientes con evaluación de la respuesta radiológica en la semana 4 mostraron una tasa de respuesta del 36 % (12/33), con un 18 % (6/33) de respuestas parciales y un 18 % (6/33) respuestas completas. En cuanto a la seguridad, los niveles de creatinina sérica se duplicaron (con respecto a los valores basales) en el 40 % (16/40) de los pacientes, lo que llevó a la reducción de la dosis en 7 pacientes, la interrupción del tratamiento en 5 y la discontinuación definitiva del tratamiento en 1 paciente. Otros eventos adversos (EA) frecuentes incluyeron: EA gastrointestinales (25 %), exantema (12 %), elevación de transaminasas (10 %), colestasis (15 %), y citopenia (17 %). La tasa de EA serios fue de 65 % (26/40).

Con respecto al estudio de Lanternier et al., se identificaron las siguientes limitaciones:


1) El estudio no tiene un diseño controlado que permita comparar los resultados con un grupo control, en este caso, la MTS sola. En consecuencia, no es posible medir la eficacia y seguridad comparativa de L-AMB y el beneficio atribuible a esta intervención. 2) En ausencia de un grupo control, los resultados de este estudio son de carácter descriptivo y permiten generar hipótesis para la realización de futuros ECA. 3) La dosis de L-AMB utilizada en el ensayo (10 mg/kg) no es la recomendada en la etiqueta del producto (5 mg/kg), sino una superior. Teniendo en cuenta que la respuesta y la toxicidad del producto son dosis-dependiente (Oliver A Cornely et al. 2019), tanto los resultados de eficacia como de seguridad podrían tener una magnitud mayor que si se hubiera utilizado la dosis habitual. 4) El estudio tuvo un pequeño tamaño de muestra, lo que aumenta la imprecisión en los resultados reportados. 5) Para los fines del presente dictamen, este estudio proporciona evidencia indirecta porque no evaluó un contexto de intolerancia o contraindicación a d-AMB.




El estudio de Skiada et al. (A Skiada et al. 2011) tampoco responde la pregunta PICO de este dictamen, ya que no comparó el uso específico de L-AMB versus MTS sola, pero se incluyó en el cuerpo de evidencia de este dictamen, ya que es uno de los dos estudios utilizados para sustentar el uso de L-AMB en pacientes con mucormicosis en la etiqueta del producto autorizado por DIGEMID. Se trata de un estudio observacional realizado por el Grupo de Trabajo sobre Zygomycosis de la ECMM y basado en la recolección prospectiva de casos de mucormicosis confirmada o probable. Uno de los objetivos del estudio fue evaluar la mortalidad según la terapia antifúngica recibida (no se evaluó la seguridad de la terapia fúngica). El estudio fue patrocinado por Gilead, la compañía farmacéutica que produce L-AMB.




El estudio de Skiada et al. se realizó durante el periodo 2005 – 2007 e incluyó 230 pacientes (mediana de edad = 50 años) con mucormicosis. El 49 % de los pacientes tenía infección confirmada y el 44 % tenía una neoplasia maligna hematológica como condición subyacente. Los datos sobre la medicación antifúngica estuvieron disponibles para 225 pacientes. La mayoría de los pacientes recibió amfotericina B (d-AMB y otras formulaciones, incluida L-AMB [dosis diaria media de 5 mg/kg]) como tratamiento de primera línea (90/225; 40 %). La formulación más utilizada fue la L-AMB (68/90 pacientes, 76 %). El 15 % no recibió terapia antifúngica (33/225). Los resultados con los datos disponibles mostraron una tasa de mortalidad del 39 % (32/82) en los pacientes tratados con amfotericina B [32 % (20/62) en los tratados con L-AMB] y del 84 % (26/31) en los no tratados con terapia antifúngica. El análisis multivariado (ajustado por edad, sitio de infección, tratamiento antifúngico antes del diagnóstico y cirugía) mostró que, en comparación con no recibir terapia antifúngica, el uso de amfotericina B se asoció significativamente con un riesgo reducido de mortalidad (OR 0.14, intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %] 0.04 - 0.57; p=0.006).



El estudio de Skiada et al. tiene como principal limitación su diseño observacional. Este tipo de estudio, al carecer de un proceso de aleatorización que permita homogenizar las características basales entre ambos grupos de comparación, aumenta las probabilidades de desbalances en los factores pronósticos lo que a su vez aumenta el riesgo de obtener resultados sesgados. En otras palabras, considerando que la elección del tratamiento, uso de amfotericina B o no uso de terapia antifúngica, dependió del juicio médico, es posible que los criterios de selección hayan diferido sistemáticamente entre ambos grupos de comparación, lo que daría lugar a resultados sesgados. Así, incluso cuando se utilizan técnicas estadísticas para controlar los posibles factores de confusión medidos (e.g., análisis multivariado), los resultados reportados no pueden atribuirse de manera confiable a la intervención de interés, ya que no es posible eliminar la confusión que podrían generar los factores de confusión no medidos en el estudio. Además, como se mencionó previamente, este estudio no realizó una comparación específica entre L-AMB y MTS sola, sino que comparó el uso de amfotericina B en general (d-AMB y otras formulaciones, incluida L-AMB) en comparación al no uso de terapia antifúngica. No obstante, considerando que la mayoría de pacientes tratados con amfotericina B recibió la formulación de interés, L-AMB, se considera que los resultados son representativos para L-AMB. Sumado a ello, este estudio no evaluó un contexto de intolerancia o contraindicación a d-AMB, por lo que, para efectos de este dictamen, esta evidencia es indirecta.



En general, la evidencia disponible para sustentar el uso de L-AMB en la población objetivo de este dictamen es escasa y de baja calidad. Con respecto a la evidencia disponible sobre la eficacia de la L-AMB, los resultados de Skiada et al. sugieren que el uso de la terapia antifúngica con L-AMB aumentaría la tasa de sobrevida global en comparación al no uso de terapia antifúngica y los resultados de Lanternier et al. apoyarían los resultados favorables con L-AMB en términos de tasa de respuesta y sobrevida global. Esta evidencia, sumada a la opinión de expertos de las guías publicadas recientemente por AGIHO-DGHO, ECMM/MSG ERC y ESCMID/ECMM, indicaría que L-AMB es una opción válida para el tratamiento de pacientes con mucormicosis e intolerancia o contraindicación a d-AMB.



Considerando que, para los efectos de este dictamen, el principal argumento para la solicitud del cambio de d-AMB a L-AMB es el mejor perfil de seguridad que ofrecería L-AMB, es menester evaluar si L-AMB tendría al menos una eficacia similar a d-AMB junto con un perfil de seguridad favorable. Para ello se cuenta con la evidencia descrita en el 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" (IETSI-EsSalud 2017) que compara el uso de L-AMB versus d-AMB en un contexto de primera línea de tratamiento. Entre los estudios evaluados se cita un ECA realizado en pacientes neutropénicos con infecciones fúngicas invasivas (n=106) (Leenders et al. 1998), cuyos resultados mostraron ausencia de diferencias

estadísticamente significativas en las tasas de respuesta favorable y mortalidad entre d-AMB 1 mg/kg y L-AMB 5 mg/kg (dosis recomendadas para mucormicosis), pero mayores tasas de nefrotoxicidad con d-AMB (41 % vs 12 %, respectivamente;  $p=0.001$ ). Una búsqueda adicional de literatura realizada por el IETSI permitió identificar una revisión sistemática (RS) realizada por la Colaboración Cochrane cuyos resultados sugieren que L-AMB 1 a 6 mg/kg sería menos nefrotóxica que d-AMB 0.6 a 1 mg/kg (cuando el efecto sobre la función renal se mide como un aumento en el nivel de creatinina sérica igual o superior al doble del nivel inicial) en pacientes con infecciones fúngicas invasivas (riesgo relativo [RR] 0.47, IC 95 % 0.37 a 0.59; 9 ECA,  $n=1770$ ) (Botero Aguirre and Restrepo Hamid 2015). En suma, esta evidencia indicaría que L-AMB y d-AMB tendrían un perfil de eficacia similar pero d-AMB se asociaría con un mayor riesgo de nefrotoxicidad en comparación con L-AMB.

Con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: 1) La mayoría de guías identificadas recomienda el uso de L-AMB en pacientes con mucormicosis e intolerancia a d-AMB. 2) No se identificó evidencia científica que permitiera responder directamente a la pregunta PICO de este dictamen. No obstante, la evidencia comparativa disponible, a pesar de ser de baja calidad, sugiere que la eficacia de la L-AMB sería, al menos, similar a la de la d-AMB; pero con un mejor perfil de seguridad (sobre todo en lo referente a la nefrotoxicidad). 3) Existe una necesidad insatisfecha (vacío terapéutico) de terapias antifúngicas en la población objetivo del presente dictamen. 4) La mucormicosis es una enfermedad potencialmente mortal. Su diagnóstico requiere una intervención urgente debido a la naturaleza rápidamente progresiva de la infección. 5) La mucormicosis es una enfermedad poco frecuente, por lo que la evidencia disponible actualmente se limita a unos pocos estudios de baja calidad metodológica. 6) La L-AMB tiene experiencia de uso en la institución, ya que ha sido previamente aprobada por el IETSI para otras condiciones fúngicas (histoplasmosis, aspergilosis y criptococosis). 7) En general, el cuerpo de la evidencia sugiere que L-AMB 5 mg/kg en comparación con la MTS sola ofrecería un beneficio a la población objetivo, y presenta una relación riesgo-beneficio favorable.

## VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de amfotericina B liposomal en pacientes adultos con mucormicosis e intolerancia o contraindicación a amfotericina B deoxicolato, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 2 años a partir de la fecha de publicación. La continuación de dicha aprobación está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bates, D W, L Su, D T Yu, G M Chertow, D L Seger, D R Gomes, and R Platt. 2001. "Correlates of Acute Renal Failure in Patients Receiving Parenteral Amphotericin B." *Kidney International* 60 (4): 1452–59. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00948.x.
- Botero Aguirre, JP, and AM Restrepo Hamid. 2015. "Amphotericin B Deoxycholate versus Liposomal Amphotericin B: Effects on Kidney Function (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (CD010481). doi:10.1002/14651858.CD010481.pub2.www.cochranelibrary.com.
- Cornely, O. A., S. Arikan-Akdagli, E. Dannaoui, A. H. Groll, K. Lagrou, A. Chakrabarti, F. Lanternier, et al. 2014. "ESCMID and ECMM Joint Clinical Guidelines for the Diagnosis and Management of Mucormycosis 2013." *Clinical Microbiology and Infection* 20 Suppl 3 (April): 5–26. doi:10.1111/1469-0691.12371.
- Cornely, Oliver A, Ana Alastruey-izquierdo, Dorothee Arenz, Sharon C A Chen, Eric Dannaoui, Bruno Hochhegger, Martin Hoenigl, et al. 2019. "Global Guideline for the Diagnosis and Management of Mucormycosis: An Initiative of the European Confederation of Medical Mycology in Cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium." *Lancet Infect Dis* 19 (12): e405–21. doi:10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
- DIGEMID - MINSA. 2022a. "Consulta de Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas." Accessed September 7. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>.
- DIGEMID - MINSA. 2022b. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed September 7. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.
- Harbarth, Stephan, Stanley L Pestotnik, James F Lloyd, John P Burke, and Matthew H Samore. 2001. "The Epidemiology of Nephrotoxicity Associated with Conventional Amphotericin B Therapy." *Am J Med* 111 (7): 528–34. doi:10.1016/s0002-9343(01)00928-7.
- IETSI-EsSalud. 2017. "Eficacia y Seguridad de Las Formulaciones Lipídicas de Amfotericina B Para El Tratamiento de Primera Línea de Pacientes Adultos Con Diagnóstico de Mucormicosis." *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009- SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017*. [https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/DICT\\_009\\_SDEPFYOTS\\_DETS\\_2017\\_compressed.pdf](https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/DICT_009_SDEPFYOTS_DETS_2017_compressed.pdf).
- Lanternier, F, S Poiree, C Elie, P Bakouboula, K Sitbon, R Herbrecht, M Wolff, P Ribaud, and O Lortholary. 2015. "Prospective Pilot Study of High-Dose (10 Mg/Kg/Day) Liposomal Amphotericin B (L-AMB) for the Initial Treatment of Mucormycosis." *J Antimicrob Chemother* 70 (11): 3116–23. doi:10.1093/jac/dkv236.
- Leenders, AC, S Daenen, RL Jansen, WC Hop, B Lowenberg, PW Wijermans, J Cornelissen, et al. 1998. "Liposomal Amphotericin B Compared with Amphotericin B Deoxycholate in the Treatment of Documented and Suspected Neutropenia-

Associated Invasive Fungal Infections." *British Journal of Haematology* 103: 205–12.



Pagano, Livio, Massimo Offidani, Luana Fianchi, Annamaria Nosari, Anna Candoni, Marco Picardi, Laura Corvatta, et al. 2004. "Mucormycosis in Hematologic Patients." *Haematologica* 89 (2): 207–14. doi:<https://doi.org/10.3324/%25x>.

Roden, Maureen M, Theoklis E Zaoutis, Wendy L Buchanan, Tena A Knudsen, Tatyana A Sarkisova, Robert L Schaufele, Michael Sein, et al. 2005. "Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: A Review of 929 Reported Cases." *Clinical Infectious Diseases* 41 (5). doi:<https://doi.org/10.1086/432579>.

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

Sistema SAP - EsSalud. 2022. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

Skiada, A, N Klimko, A Ibrahim, and E Roilides. 2018. "Challenges in the Diagnosis and Treatment of Mucormycosis." *Med Mycol* 56 (suppl\_1): 93–101. doi:10.1093/mmy/myx101.



Skiada, A, L Pagano, A Groll, S Zimmerli, B Dupont, K Lagrou, E Bouza, N Klimko, and P Gaustad. 2011. "Zygomycosis in Europe: Analysis of 230 Cases Accrued by the Registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007." *Clinical Microbiology and Infection* 17 (12). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 1859–67. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x.

Skiada, Anna, Ioannis Pavleas, and Maria Drogari-Apiranthitou. 2020. "Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update." *J Fungi (Basel)* 6 (4): 265. doi:10.3390/jof6040265.

Sterns, Richard H. 2022. "Amphotericin B Nephrotoxicity." Accessed July 28. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

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

Walsh, T J, R W Finberg, C Arndt, J Hiemenz, C Schwartz, D Bodensteiner, P Pappas, et al. 1999. "Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia." *N Engl J Med* 340 (10). doi:10.1056/NEJM199903113401004.



## VIII. ANEXO

### ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir amfotericina B liposomal (L-AMB) 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 (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016):

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Paciente adulto con diagnóstico de mucormicosis, intolerancia o contraindicación absoluta a amfotericina B deoxicolato (d-AMB)
<b>Grupo etario</b>	18 años o más
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	6 meses
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento<sup>§</sup></b>	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: - Diagnóstico de mucormicosis confirmado (anátomo patológico o cultivo micótico). En los casos de contraindicación absoluta, se puede considerar el diagnóstico de mucormicosis probable, basado en la sospecha clínica. - Intolerancia <sup>a</sup> o contraindicación absoluta a d-AMB.
<b>Presentar la siguiente información<sup>§</sup> al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 7</b>	Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento, a los 3 meses y a los 6 meses. - Evolución del cuadro clínico del paciente (incluyendo respuesta completa <sup>b</sup> y respuesta parcial <sup>c</sup> ) - Seguimiento radiográfico o tomográfico - Reporte de dosis acumulada y duración de tratamiento con L-AMB - Reporte de tratamientos concomitantes. - Notificación de sospecha efecto secundario o sospecha de reacción adversa registrado en el ESSI (pestaña de notificación de RAM**) y/o resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia <sup>d</sup> del centro asistencial, de corresponder
<b>Criterios para la suspensión del medicamento</b>	- Refractoriedad o fracaso de la terapia. - Intolerancia o contraindicación. - Otros según información de etiqueta del producto.

<sup>§</sup>El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física. \*\* RAM: Reacción adversa a medicamentos.

<sup>a</sup>Toxicidad clínicamente significativa que da lugar a la discontinuación del tratamiento. Incluye la nefrotoxicidad (nivel de creatinina sérica de dos o más veces el valor inicial), la hipopotasemia (nivel de potasio sérico  $\leq 2.5$  mmol/L), la hipomagnesemia (nivel de magnesio sérico de  $\leq 0.6$  mmol/L), entre otros (Walsh et al. 1999). Antes de discontinuar el tratamiento con d-AMB, el médico tratante debe considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento temporalmente, según la etiqueta del producto.

<sup>b</sup>Las respuestas completas se definen por la supervivencia dentro del período de observación, la resolución de todos los síntomas y signos atribuibles a la enfermedad y anomalías radiológicas, y la evidencia micológica de erradicación de la enfermedad (Lanternier et al. 2015).

<sup>c</sup>Las respuestas parciales se definen por la supervivencia dentro del período de observación, la mejoría en los síntomas y signos atribuibles de la enfermedad y anomalías radiológicas, y la evidencia de eliminación de cultivos o reducción de la carga fúngica (Lanternier et al. 2015).

<sup>d</sup>Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".



## IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 17 de julio de 2022	Resultado
Estrategia #1	(Zygomycosis[Mesh] OR Zygomycos*[tiab] OR Mucormycos*[tiab] OR Mucorales[Mesh] OR Mucorales[tiab]) AND (Liposomal Amphotericin B[Supplementary Concept] OR L-AMB[tiab] OR Amphotericin-B Lipid*[tiab] OR Abelcet[tiab] OR AmBisome[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Clinical Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	34

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 17 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Zygomycosis] explode all trees	6
	#2 Zygomycos*:ti,ab,kw	11
	#3 Mucormycos*:ti,ab,kw	44
	#4 MeSH descriptor: [Mucorales] explode all trees	4
	#5 Mucorales:ti,ab,kw	4
	#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	53
	#7 L-AMB:ti,ab,kw	31
	#8 (Amphotericin-B NEAR/1 Lipid*):ti,ab,kw	87
	#9 Abelcet:ti,ab,kw	10
	#10 AmBisome:ti,ab,kw	122
	#11 #7 OR #8 OR #9 OR #10	225
	#12 #6 AND #11	6



**Tabla 3.** Estrategia de búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 17 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Zygomycosis OR TI=Zygomycos* OR AB=Zygomycos* OR TI=Mucormycos* OR AB=Mucormycos* OR TS=Mucorales OR TI=Mucorales OR AB= Mucorales) AND (TS=Liposomal Amphotericin B OR TI=L-AMB OR AB= L-AMB OR TI=(Amphotericin-B NRAE/1 Lipid*) OR AB=(Amphotericin-B NRAE/1 Lipid*) OR TI=Abelcet OR AB=Abelcet OR TI=AmBisome OR AB=AmBisome) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	91

**Tabla 4.** Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 17 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (MH Zygomycosis OR Zygomycos\$ OR Zigomicos\$ OR Mucormycos\$ OR Murcomicos\$ OR MH Mucorales OR Mucoral\$) AND (L-AMB OR Amphotericin-B OR Anfotericina-B OR Abelcet OR AmBisome) [Words]	2

