VORICONAZOL

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 11/11/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Voriconazol
Indicación clínica solicitada: Tratamiento de aspergilosis invasiva, candidemia en pacientes no neutropénicos, de infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol, infecciones fúngicas graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.
Valorar incluir tratamiento empírico de la neutropenia febril en pacientes con infiltrados pulmonares o galactomanano positivo.
Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez, Miguel Isidoro García.
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Comisión de Infecciones y Política Antibiótica
Justificación de la solicitud: No constan
Fecha recepción de la solicitud: 6-4-2009
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO[1]

Nombre genérico: Voriconazol
Nombre comercial: Vfend®
Laboratorio: Pfizer
Grupo terapéutico. Denominación: Antimicóticos de uso sistémico: triazoles
Código ATC: J02AC
Vía de administración: oral e intravenosa
Tipo de dispensación: Uso Hospitalario
Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Comprimidos 200 mg	14	881532		37,10 €
Comprimidos 200 mg	28	881540		37,10 €
Vial 200 mg	1	881714		138,65 €

(1)Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA[1].

4.1 Mecanismo de acción.

Voriconazol es un antifúngico cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la 14-α-esterol desmetilación dependiente del citocromo P450, una etapa esencial en la biosíntesis fúngica del ergosterol. Muestra un amplio espectro de actividad *in vitro*, con actividad antifúngica frente a especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y una actividad fungicida frente a todas las especies de *Aspergillus* estudiadas. Además, voriconazol muestra actividad fungicida *in vitro* frente a patógenos fúngicos emergentes, incluyendo *Scedosporium* o *Fusarium,* de sensibilidad limitada a los fármacos antifúngicos existentes.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación
EMEA:
Tratamiento de aspergilosis invasiva.
Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.
Tratamiento de infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol.
Tratamiento de infecciones fúngicas graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.
(marzo 2002)
FDA[2]:
Tratamiento de aspergilosis invasiva. Candidemia en pacientes no neutropénicos y en las siguientes infecciones candidiasicas diseminadas: piel y abdomen, riñón y vejiga y heridas. Candidiasis esofágica. Infecciones serias causadas por *Scedosporium apiospermum y Fusarium spp* en pacientes que no toleren o sean refractarios a otros tratamientos.
(mayo 2002)

4.3 Posología, forma de preparación y administración.
Adultos y mayores de 12 años: El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada intravenosa u oral, para alcanzar concentraciones plasmáticas el primer día cercanas al equilibrio estacionario. Dada su alta biodisponibilidad oral (96 %), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

- Vía intravenosa: Dosis de carga (primeras 24 horas): 6 mg/kg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas). Dosis de mantenimiento(tras las primeras 24 horas): 4 mg/kg dos veces al día.
Precisa ser reconstituído y diluido antes de la administración en perfusión intravenosa. No se debe administrar en forma de bolus.
Se recomienda administrar a una velocidad de perfusión máxima de 3 mg/kg/hora durante 1 a 2 horas.
No debe perfundirse por la misma vía o cánula simultáneamente con otros fármacos intravenosos ni administrarse simultáneamente con ningún producto hematológico ni con perfusión de soluciones concentradas de electrolitos, incluso aunque las dos perfusiones vayan en vías/cánulas separadas. La Nutrición Parenteral Total (NPT) no debe discontinuarse con voriconazol, pero debe perfundirse en una vía o cánula separada
- Vía oral: Dosis de carga (primeras 24 horas): Con peso >40 kg: 400 mg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas), mantenimiento, 200 mg dos veces al día. Pacientes con peso < 40 kg: Dosis de carga (primeras 24 horas): 200 mg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas), mantenimiento (tras las primeras 24 h): 100 mg dos veces al día.
Si la respuesta del paciente es insuficiente, la dosis de mantenimiento puede aumentarse a 300 mg dos veces al día por vía oral. En los pacientes con un peso inferior a 40 kg, la dosis oral puede aumentarse a 150 mg dos veces al día.
Debe administrarse una hora antes o una hora después de las comidas.
Si los pacientes no pueden tolerar el tratamiento con estas dosis más altas, se reducirá la dosis oral a razón de 50 mg hasta la dosis de 200 mg dos veces al día (100 mg dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg) como dosis de mantenimiento.

4.4 Farmacocinética.
-Absorción: Tras su administración por vía oral se absorbe rápidamente en ayunas, llegando a la concentración máxima (Cmax) en 2 horas. La biodisponibilidad oral es del 96%. Las comidas ricas en grasas interfieren en la absorción del voriconazol disminuyendo la Cmax y el área bajo la curva (34% y 24% respectivamente).
-Distribución: El volumen de distribución es de 4,6 L/Kg distribuyéndose de forma importante a los líquidos corporales (también en líquido cefalorraquídeo) y a los tejidos. Su unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 58%.
-Metabolismo: Se metaboliza en el hígado, a través del sistema del citocromo P-450, por lo que deben considerarse algunas interacciones potenciales con otros fármacos que comparten su misma vía metabólica
-Eliminación: Se elimina por metabolismo hepático y menos de un 2% de la dosis excretada por orina corresponde al fármaco inalterado. La mayor parte del fármaco (>94%) se excreta durante las primeras 96h tras administración oral e intravenosa. El t1/2 de eliminación es de 6 horas y es dosis-dependiente.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Fluconazol	Anfotericina B liposomal	Voriconazol
Presentación	100 mg cap 100 mg vial	50 mg vial	200 mg comp. 200 mg vial
Indicaciones	Candidiasis Dermatomitosis, criptocococsis coccidiomicosis, paracoccidiomicosis, esporotricosis e histoplasmosis	Micosis sistémicas graves Tratamiento empírico en neutropénicos Leishmaniasis	Aspergilosis invasiva Candidemia no neutropénica Candidiasis invasivas Infecc graves por *Fussarium spp y Scedosporium spp*
Características diferenciales	Vía oral e iv Ajuste de dosis en IR	Vía iv No necesario ajuste en IR Si esta se deteriora durante su uso, disminuir dosis o suspender temporalmente Puede ser nefrotóxico	Vía oral e iv La formulación iv posee un excipiente que puede acumularse en pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 50 mL/min y causar nefrotoxicidad.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se han revisado los estudios disponibles en cada una de las indicaciones solicitadas. Se dispone del EPAR de la EMEA[3] y además se ha hecho una búsqueda en Medline a fecha 04-11-2009 con límites "Clinical Trial" y desde 2004 hasta la actualidad. Para aspergilosis invasiva existe un ensayo pivotal[4] más otro de apoyo[5] que se presentaron a las Agencias evaluadoras. En Candidiasis en el momento de la aprobación por la EMEA se presentó un ensayo clínico en candidiasis esofágica con voriconazol vía oral[6] y otros datos provenientes de series de casos, posteriormente se han publicado otros estudios, de los que aquí detallamos el de Kullberg[7] por ser el único ensayo clínico publicado. Para micosis raras los datos aportados a la EMEA para la evaluación provenían de ensayos no comparativos, posteriormente se ha publicado un ensayo no comparativo en micosis raras o refractarias[8]. Se ha revisado también el uso en tratamiento empírico en pacientes neutropénicos, indicación no aprobada, en los casos de galactomanano positivo o infiltrados pulmonares.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Aspergilosis:

***Tabla 1.* Voriconazol en aspergilosis invasora vs Anfotericina B deoxicolato**
Herbrecht R, et al.[4] N Engl J Med 2002;347:408-15

-Nº de pacientes: 391
-Diseño: Ensayo aleatorizado, no ciego, en 277 (MITT) pacientes con Aspergillosis invasora confirmada o probable (45% neutropénicos):144 en el grupo de voriconazol y 133 en el de anfotericina B deoxicolato.
-Tratamiento grupo activo-Voriconazol 6mg/Kg/12h primer día y 4mg/Kg/12h mínimo 7 días, después 200 mg/12h oral y tratamiento grupo control: -Anfotericina convencional 1 a 1,5 mg/Kg/día. Si fracasaba el tratamiento o intolerancia, se permitía el uso de otros antifúngicos
-Criterios de inclusión: pacientes adultos inmunodeprimidos con aspergilosis confirmada o probada
-Criterios de exclusión: haber recibido más de 96 h terapia antifúngica en los 14 días previos, fallos con tratamientos antifúngicos previos ,esperanza de vida menor de 72h, con ventilación artificial, recibir fármacos que interaccionen con los azoles, embarazo, lactancia, IH, IR.
-Pérdidas: 114
-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar modificada (MITT)

Resultados evaluados en el estudio, a la semana 12.

Variable evaluada en el estudio	**Voriconazol MITT n=144**	**Anfo B deoxicolato MITT n=133**	**RAR (IC 95%)**	**P**	**NNT (IC 95%)**
Resultado principal	52,8 %	31,6 %	-21,2% (IC: 10,4-32,9)	0,001	5 (3-10)

--Respuesta parcial + completa					
Secundarios subgrupos (Resp Parc+Comp) -Estado hem neutropénico -No neutropenia. -Neutropenia **Secundarios** -Supervivencia	 63,0% 54,3 % 50,8% 70,8 %	 38,1% 31,5% 31,7 % 57,9 %	 -25,3 % (IC: 9,8-32,6) -23,8% -19,1% -12,9 % (IC: 1,7-24,1)	 0,02 s s 0,02	 4 (2-14) 4 5 8 (4-59)

2 –Denning DW, et al.[5] Clin Infect Dis 2002;34:563-71.

Estudio abierto, no comparativo, prospectivo y multicéntrico en pacientes con aspergilosis invasiva aguda en 141 pacientes con neoplasia hematológica maligna o trasplante alogénico.
Respuesta completa o parcial total: 48%
Respuesta completa o parcial en pacientes con tratamiento completo con voriconazol: 59%
Respuesta completa o parcial como terapia de rescate: 38%
Es un estudio no controlado y comparación con resultados de otros estudios publicados entre 5 y 10 años antes.

Candidiasis:

Ally R, et al.[6] Clin Infect Dis 2001;33:1447-54.
Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, comparativo en 391 pacientes inmunocomprometidos (94% con VIH+) con candidosis esofágica.
voriconazol 200 mg/12h frente a fluconazol 200 mg/24h, ambos vía oral, mínimo 7 días (rango 2-6 semanas) hasta resolución clínica
Curación (datos endoscópicos) en el análisis por ITT (256 pacientes): 98,3% con voriconazol, 95,1% con fluconazol, no diferencia estadísticamente significativa.

***Tabla 2.* Voriconazol en candidemia vs Anfotericina B y fluconazol**
Kullberg BJ et al.[6] Lancet 2005; 366:1435-42.

-Nº de pacientes: 422
-Diseño: Ensayo de no inferioridad aleatorizado, comparativo, abierto y multicéntrico, en pacientes no neutropénicos con candidemia confirmada: 283 en el grupo de voriconazol y 139 en el de anfotericina B deoxicolato.
-Tratamiento grupo activo-voriconazol 6 mg/Kg/12h primer día y 3 mg/Kg/12h mínimo 7 días, después 200 mg/12h oral y tratamiento grupo control: -anfotericina 0,7 a 1 mg/kg/día durante al menos 3 días seguido de fluconazol 400 mg/día oral o iv. Pacientes randomizados 2:1.
-Criterios de inclusión: mayores de 12 años con signos clínicos de infección o de inflamación por especies de candida
-Criterios de exclusión: haber recibido más de 2 días terapia antifúngica en las 96 horas previas, fallos con tratamientos antifúngicos previos ,esperanza de vida menor de 24 h, recibir fármacos que interaccionen con los azoles, embarazo, neutropenia, anemia aplásica, VIH, enfermedad granulomatosa crónica, IH, IR.
-Pérdidas: 56
-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar modificada (MITT). Se considera un valor delta para la no inferioridad del 15%.

Resultados evaluados

Variable evaluada en el estudio	**Voriconazol MITT n=144**	**Anfo B deoxicolato/fluco MITT n=133**	**P**
Resultado principal --Respuesta 12 semanas tras finalizar el tratamiento	41 %	41 %	0,96
Secundarios -Respuesta en el último seguimiento evaluable -Supervivencia (a día 98)	65,5% 63%	71,3% 58 %	0,25

Scedosporium y Fusarium

Perfect et al[8]. Clin Infect Dis 2003 ; 36 (1):1122-31.
Estudio de eficacia, tolerabilidad y seguridad de voriconazol. 372 pacientes con micosis refractaria o intolerantes al tratamiento de inicio (94%), o en los que había otra alternativa aprobada (6%).

Respuesta global: 50% (68% en los que no había otra terapia aprobada, 78% en los que tenían IR previa).
Respuesta en pacientes con fallos a los tratamientos iniciales: 47%
Respuesta en tratamiento primario con voriconazol: 68%
En micosis raras se encontró respuesta global en 5 de 11 pacientes con fusariosis (45%), 3 de 10 con scedosporosis (30%) 7 de 18 (39%) con criptococosis, 9 de 10 (90%) con peniciliosis.
Interrupciones o disminuciones de dosis en menos del 10% de pacientes.

Tratamiento empírico neutropenia febril

Tabla 3 Voriconazol en neutropenia febril vs Anfotericina B Liposomal
Walsh, et al. N Engl J Med 2002;346:225-234[9]

-Nº de pacientes:849
-Diseño: Multicéntrico, randomizado, no ciego, comparativo.
-Tratamiento grupo activo Voriconazol 6mg/Kg/12h primer día y 3 mg/Kg/12h iv o 200 mg/12h oral y tratamiento grupo control: anfotericina liposomal 3 mg/Kg/día
-Criterios de inclusión: mayores de 12 años con neutropenia y fiebre persistente a pesar de haber tenido terapia sistémica durante 96 horas, tratamiento con quimioterapia o trasplante de médula ósea.
-Criterios de exclusión: Enfermedad fúngica documentada o niveles de GPT, GOT, FA y bilurribina 5 veces por encima del limite superior normal.
-Pérdidas: No constan
-Tipo de análisis: MITT (837 pacientes)

Resultados	Voriconazol n=415	Anfo B liposomal n=422	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
EFICACIA*					
Primario (Respuesta Global)					
-Variable compuesta de 5 items	26,0 %	30,6%	--	ns	--
Secundarios (variables desagregadas)					
1-No emergencia infección fúngica en 7 días	98,1%	95,0%	+3,1 % (0,6 a5,5)	0,02	33 (18-167)
2-Supervivencia 7 días después de final tto	92,0 %	94,1%	--	ns	--
3-No interr. prematura de terapia por tox. o falta eficac.	90,1 %	93,4%	--	ns	--
4-Resolución fiebre durante periodo neutrop.	32,5 %	36,5%	--	ns	--
5-Resp parcial/completa en pac con infec, al final del tto	46,2 %	66,7%	--	ns	--
Secundario (complementarios de punto 1, 2 y 3)					
-Emergencia de infección fungica documentada	1,9%	5,0%	-3,1 (0,6 a5,5)	0,02	33 (18-167)
-Mortalidad	8,0%	5,9%	--	ns	--
-Interrupción por falta de eficacia (persistencia fiebre	5,3 %	1,2%	+4,1% (1,7-6,5)	0,001	24 (15-59)
Análisis subgrupos					
-Emergencia infección fungica durante tto en pac alto riesgo	1,4%	9,2%	-7,8 %(2,6-12,9)	0,003	13 (8-38)

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Aspergilosis[10],

Herbrechet et al:Ensayo no ciego, tiene menos validez interna
-Muestra de 391 pacientes (MIT), pero análisis por intención de tratar modificado (MITT) evalúa 277 pacientes (se pierden 29 % debido principalmente a que no se confirma diagnóstico de aspergillosis), seguramente el tratamiento en nuestro medio, de inicio empírico, se acercará más a la muestra de MIT, por lo que los resultados de eficacia a favor de Voriconazol es posible que sean menores en la práctica.
-Se compara con anfotericina B deoxicolato, que es la convencional y no con anfotericina B liposomal que es:

-a) el estándar en nuestro medio.

-b) tiene mejor perfil de toxicidad renal y de tolerancia de la infusión. Ello puede haber influido en los resultados de duración de tratamiento (mediana de 10 días con anfotericina deoxicolato vs 77 días con voriconazol) y de la necesidad de suspensión y terapia alternativa (80,5 % de los pacientes con anfotericina B deoxicolato vs 36 % de los pacientes con voriconazol). Otra explicación que explicaría estas diferencias, en cuanto a duración de tratamiento, se justificarían por una prolongación de la supervivencia en el grupo de pacientes tratados con voriconazol.
-Duración del tratamiento antifúngico

-Duración medicamento adjudicado 10 días anfotericina B deoxicolato vs 77 días voriconazol
-Duración global (Medicamento en ensayo + terapia alternativa) es de mediana 87 días en voriconazol y 46-57 días en anfotericina B deoxicolato (datos EMEA)
-Ello puede haber influido en la diferencia de eficacia, de hecho se acepta implícitamente en la discusión del ensayo publicado "No es probable que la duración del tratamiento sea el único factor que contribuye a los mejores resultados globales obtenidos con voriconazol"

-Se excluyen del ensayo pacientes con ventilación artificial
-La supuesta superioridad de voriconazol frente a amfotericina B se basa en una variable secundaria (supervivencia) en un subgrupo de pacientes (los que tenían aspergilosis confirmada, 71% de la muestra).

Candidemia en no neutropénicos :
-Dosis de voriconazol no se corresponden con las recomendadas en ficha técnica (se recomiendan 4 mg/kg y aquí usan 3 mg/kg)
-No se especifica si la anfotericina usada como control es convencional o liposomal
-Se excluyen pacientes que hubieran tenido tratamiento con otros antifúngicos
-Los criterios de exclusión eran muy estrictos (IH, IR, interacciones..),

Micosis raras:
-Ensayo no comparativo
-Los pacientes con micosis raras son un subgrupo, además es un bajo número de pacientes.

Tratamiento empírico neutropenia febril
-Ensayo no ciego, tiene menos validez interna
-No diferencia significativa de eficacia en variable principal. Variable de difícil interpretación clínica.
-Variable secundarias solo 1 de las 5 a favor de voriconazol de magnitud + 3,1 % e IC inferior cerca del 0 y NNT bastante elevado, aproximadamente 30.
-En las otras 4 variables secundarias la tendencia es a favor de Anfotericina B Liposomal, incluyendo una menor mortalidad aunque no significativas. La interrupción por falta de eficacia es más alta con voriconazol 5,3 % vs 1,2 % (p=0,001)
-Subgrupos: En pacientes de alto riego hay menos emergencia de infección fúngica durante la terapia 2/143 (1,4%) vs 13/141 (9,2%) p=0,003 . (Los pacientes con emergencia de infección durante terapia, tienen más mortalidad a 30 días).

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Drugs[11]: En grandes ensayos clínicos voriconazol se ha visto que es efectivo y generalmente bien tolerado, para el tratamiento de candidiasis y aspergilosis invasiva en adultos y adolescentes. En niños el uso se basa en datos más limitados. La disponibilidad de formulaciones parenteral y oral y la completa absorción tras la administración oral, facilitan su uso y sus costes y aseguran niveles plasmáticos adecuados cuando se pasa de la forma intravenosa a la oral. Por otro lado, sus numerosa interacciones pueden limitar su uso en algunos pacientes. Es una opción para el tratamiento de aspergilosis e infecciones fúngicas raras y es una alternativa en el tratamiento de la candidiasis, sobre todo cuando el hongo es de por sí resistente a los tratamientos convencionales.
Cochrane[12]: Revisa los ensayos de Herbrecht[4] y Walsh[9] encontando multitud de deficiencias metodológicas y conclusiones engañosas y concluye que “La anfotericina B liposomal es de preferencia, al ser significativamente más eficaz que el voriconazol para el tratamiento empírico de pacientes oncológicos neutropénicos. Para el tratamiento de la aspergilosis, no hay ensayos que hayan comparado voriconazol con anfotericina B en condiciones óptimas. Se necesita un ensayo en pacientes con aspergilosis que compare voriconazol con una fórmula de lípidos de anfotericina B”.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica Clínica

IDSA[13,14]: En la mayoría de los pacientes se recomienda el voriconazol como tratamiento primario de la aspergilosis invasiva (grado de recomendación A-1). Si bien la mayor parte de los casos tratados con voriconazol se corresponden a la aspergilosis pulmonar invasiva, este fármaco se ha utilizado en suficientes casos de infecciones extrapulmonares y diseminadas como que para que esto permita inferir que el voriconazol es útil en estos casos. En el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos , el voriconazol, aunque es eficaz, ofrece pocas ventajas respecto a fluconazol y se recomienda a modo de terapia oral en descenso en casos selectos de candidiasis provocada por *C.krusei ó C.glabrata* susceptible a voriconazol.

-Evaluaciones previas por organismos independientes

DTB[15]: Voriconazol parece una opción adecuada como segunda línea, ya que permite tratamiento oral e intravenoso, tiene un amplio espectro y se puede usar tanto en adultos como en niños. Sin embargo, no existe suficiente evidencia que apoye la supuesta mayor supervivencia que la anfotericina B en la aspergilosis invasiva.

Prescrire International[16]: Se necesita un ensayo clínico más riguroso para confirmar los resultados favorables obtenidos en aspergilosis invasiva. Aunque existe una experiencia limitada, voriconazol es la primera línea de tratamiento para las infecciones graves por scedosporium. Es el último recurso en las infecciones graves por *candida* y *fusarium*.

Scottish Medicines Consortium[17] : El voriconazol queda restrigido al tratamiento de aspergilosis sospechada o confirmada, infecciones causadas por *fussarium spp* y *scedosporium spp* o candidiasis invasiva grave resistente a fluconazol que no responden o no pueden tolerar la anfotericina B o que tienen un riesgo elevado de efectos secundarios por anfotericina B

-Protocolos

Hospital Son Dureta[18,19], Aspergilosis: Voriconazol es el tratamiento de elección, ha demostrado su superioridad frente a anfotericina B convencional, en cuanto a mayor respuesta, menor mortalidad y menor tasa de efectos adversos. En el tratamiento de candidemias en el paciente estable hemodinamicamente sin uso reciente de azoles y sin colonización/infección conocida por *C.krusei ó C.glabrata,* sería de elección fluconazol, sino cumple estos supuestos, anfotericina liposomal o equinocandinas.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)[1]

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos en los estudios realizados hasta la comercialización:

Incidencia		
>10%	Alteraciones visuales	Fotofobia, visión borrosa, cambios agudeza visual (30%)
1-10%	cardiovascular	Taquicardia (3%), hipertensión, hipotensión (2%)edema (1%)
	SNC	Cefalea (3%), fiebre (6%), alucinaciones (3%)
	Dermatológicas	Rash (6), prurito (1%)
	Endocrino	Hipomagnesemia (2%), hipocalcemia (1%)
	Gastrointestinal	Dolor abdominal (2%), vómitos (5%), diarrea (1%)
	Hematológicas	Trombocitopenia (1%)
	Hepáticas	Alteraciones pruebas función hepática (2-4%), ictericia colestática (1%)
	Renal	IR aguda (1%)

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

-Posterior a su comercialización la EMEA[20] ha modificado la ficha técnica en relación a los efectos adversos: taquicardia ventricular como efecto adverso raro (noviembre 2004), pancreatitis en niños (julio 2007), mayor incidencia de reacciones adversas dermatológicas en niños que en adultos (agosto 2009). En la renovación de la autorización comercial ha pedido al laboratorio investigador monitorizar reacciones hepatobiliares, fallo multiorgánico, pancreatitis en niños, zygomicosis/mucormicosis, sangrado gastrointestinal, neuropatía periférica, reacciones adversas psiquiátricas y alteraciones visuales.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales[1]

-Precauciones

Pediatría, No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños menores de dos años. Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Debe monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral puede estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso. La absorción de los comprimidos podría ser diferente en la población pediátrica en comparación con los adultos debido a que el tiempo de tránsito gastrointestinal es más corto en la población pedíatrica. Por tanto, en niños de 2 a <12 años de edad, se recomienda usar la suspensión oral.

Embarazo, Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para humanos. No debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre superen claramente a los riesgos potenciales para el feto.

Ancianos, no es necesario realizar un ajuste de dosis en los ancianos.

Insuficiencia Renal: La vía intravenosa no debe emplearse cuando Cl Cr 50 mL/min, debido a acumulación del excipiente, debe pasarse a vía oral. Dicho excipiente (sulfo-butil-eter-ciclodextrina=SBECD) está asociado a efectos histológicos negativos en el riñón (vacuolización citoplasmática del epitelio de los túbulos renales, de la pelvis renal y de la vejiga urinaria).

Insuficiencia Hepática: Cirrosis, dar mitad de dosis de mantenimiento (no se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepàtica grave).

-Contraindicaciones:

Administración concomitante con:

- sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y casos poco frecuentes de *torsades de pointes.*
- rifampicina, carbamazepina y fenobarbital, ya que es probable que estos fármacos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa.
- dosis altas de ritonavir (dosis de 400 mg y superiores, dos veces al día), ya que ritonavir disminuye de forma significativa la concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis.
- alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede provocar ergotismo.
- sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa.
- la hierba de San Juan o hipérico.

-**Interacciones**:

voriconazol inhibe la actividad de las isoenzimas del citocromo P450: CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, por lo tanto es posible que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolicen a través de las isoenzimas CYP450:

Fármacos contraindicados		
Terfenadina Astemizol Cisaprida Pimozida	Quinidina Carbamacepina Sirolimus Rifampicina	Fenobarbital Alcaloides ergóticos
Es necesario ajustar la dosis de voriconazol y/o monitorizar los niveles o los efectos de los siguientes fármacos		
Fármaco	**Ajuste de dosis**	**Monitorización**
Fenitoína	Incrementar dosis de voriconazol: IV: de 4 mg/Kg a 5 mg/Kg Oral: de 200 mg a 400 o de 100m a 200 mg.	Monitorizar concentraciones plasmáticas de fenitoína.
Rifabutina	Incrementar dosis de voriconazol: IV: de 4 mg/Kg a 5 mg/Kg Oral: de 200 mg a 350 mg o de 100 mg a 200 mg.	Realizar hemograma y monitorizar los efectos adversos de rifabutina (p.ej: uveitis).
Puede ser necesario un ajuste de dosis y/o monitorizar los siguientes fármacos		

Fármaco	Ajuste de dosis	Monitorización
Tacrolimus	Reducir dosis de tacrolimus a un tercio	Concentraciones plasmáticas
Ciclosporina	Reducir dosis de ciclosporina a la mitad	Concentraciones plasmáticas
Omeprazol	Reducir las dosis de omeprazol a la mitad	
Estatinas	Considerar reducción de dosis	Toxicidad del fármaco
Benzodiazepinas	Considerar reducción de dosis	
Alcaloides de la vinca		Toxicidad del fármaco
Warfarina		Tiempo de protrombina
Sulfonilureas		Glucemia
Inhibidores de la proteasa (excepto indinavir)		Toxicidad y/o pérdida de eficacia.
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos		Toxicidad y/o pérdida de eficacia
No es necesario ajuste de dosis		
Cimetidina Ranitidina Micofenolato	Indinavir Macrólidos	Prednisolona Digoxina

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

-En IR de moderada a severa debe evitarse la formulación intravenosa.
-En niños de 2-12 años, debido al transito intestinal limitado, cuando se use vía oral, se utilizará siempre la suspensión, evitando los comprimidos.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	Voriconazol Presentación	**Fluconazol** Presentación	**Anfotericina B liposomal** Presentación
Precio unitario (PVL+IVA)	37,10 €(comp 200 mg) 138,65 € (vial 200 mg)	1,05 €(cap 100 mg) 1,60 €(vial 100 mg)	135,26 €(Vial 50 mg)
Posología	IV: día 1, 6 mg/kg/12h Posteriormente: 4 mg/kg/12h Oral: 200 mg/12h	200 mg/12 h (oral e iv)	3 mg/kg/día 5 mg/kg/día
Coste día	IV: 554,60 € Oral:74,20 €	IV: 6,4 € Oral: 4,2 €	IV (3 mg/Kg/día): 568,09 € IV (5 mg/Kg/día): 946.82 €
Coste tratamiento completo (30 días)	10 días iv+20 oral: 7030 € 30 días oral: 2226 €	10 días IV+20 oral: 148 € 30 días oral: 126 €	3 mg/Kg: 17042.7 € 5 mg/Kg: 28404,6 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia		10 días iv+20 oral:6882 € 30 días oral:2100 €	3 mg/Kg: -10012,7 €* 3 mg/Kg: -14816,7 €** 5 mg/Kg: -21374,6 €* 5 mg/Kg: -26178,6 €**
*.Diferencia de coste incremental en referencia a la terapia secuencial (10 dias IV + 20 oral). **.Diferencia de coste incremental en referencia a la terapia oral completa.			

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: comparados con el uso de voriconazol, el fluconazol ahorraría 6882 € en terapia secuencial y 2100 € en terapia oral y el uso de anfotericina B liposomal supondría un aumento de coste de 10012,7 a 26178,6 €.

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No es posible realizar un CEI ya que para las indicaciones de Aspergilosis y Candidiasis los ensayos clínicos publicados lo comparan con anfotericina B convencional, que ya no se fabrica, y en micosis raras los estudios son no comparativos.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

La mayoría de los estudios farmacoeconómicos publicados comparan voriconazol con anfotericina B deoxicolato (la convencional) que ya no se fabrica, por lo que no se pueden utilizar como referencia.
Se ha publicado un estudio de coste-efectividad en Estados Unidos[21] donde compara voriconazol con anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva (API), concluyendo que voriconazol era más costo-efectivo cuando el signo del halo (predictivo de API) estaba presente. Se tiene en cuenta en conjunto todas las formulaciones de anfotericina B que se usaron.
Otro estudio de coste-efectividad realizado en Australia[22] en neutropenia febril encuentra que la anfotericina B liposomal tiene mayor eficacia y un menor coste que voriconazol. Otro estudio en España obtiene conclusiones distintas: voriconazol es la opción más costo-efectiva[23].

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

No disponemos del número de pacientes candidatos a uso de voriconazol.
En estos dos años previos se ha solicitado para 13 pacientes: 6 de UCI, 4 de Hematología, 2 de Medicina Interna y 1 de Neumología.
Por patologías se distribuyen las solicitudes:

- 7 Aspergilosis
- 3 Neutropenias con sospecha de infección fúngica, uno de ellos no respondía a anfotericina y otro no respondía a fluconazol
- 1 tratamiento empírico en un trasplantado de médula ósea
- 1 profilaxis en un paciente con quimioterapia e IR
- 1 candidiasis con IR

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Voriconazol es un antifúngico, de la familia de los azoles, de amplio espectro con actividad funguicida frente a Aspergillus sp.
-En tratamiento de aspergilosis ha resultado más eficaz y seguro que anfotericina B convencional en un ensayo con bastantes deficiencias metodológicas. No existen estudios que lo comparen con anfotericina B liposomal. Pese a ello, las Guías de práctica clínica al asumir igual eficacia de ambas anfotericinas, posicionan al voriconazol como primera elección.
-En micosis por hongos emergentes raros tales como *Scedosporium spp. y Fusarium spp*. aunque los ensayos realizados no son de buena calidad metodológica, dada las características de estas infecciones, con una alta mortalidad y pocas alternativas terapéuticas, voriconazol sería de elección.
-En candidiasis ha resultado inferior a fluconazol, existiendo otras alternativas eficaces para *C. glabrata y C. krusei*, por lo que su uso quedaría reservado al tratamiento secuencial de estas dos especies siempre que muestren sensibilidad frente a voriconazol.
-Es inferior a anfotericina B liposomal en el tratamiento empírico de neutropenia febril, quedando relegado su uso cuando se sospeche de infección producida por *Aspergillus spp.* (galactomanano o signo del halo).
-Su elevada biodisponibilidad oral permite la terapia secuencial.
-Produce menos alteraciones renales que anfotericina B, aunque los episodios de alteraciones visuales son más frecuentes, siendo éstos reversibles. La formulación IV de voriconazol no debe usarse en caso de IR debido a la acumulación de un excipiente.
-El coste sería mayor que el derivado del uso de fluconazol, por el contrario supondría un ahorro frente a anfotericina B liposomal.
Se recomienda su inclusión en la GFT sería para las siguientes indicaciones:

- Tratamiento de aspergilosis.

- Primera línea para micosis por hongos emergentes tales como *Fusarium spp.* y *Scedosporum spp.*
- Candidiasis resistentes a fluconazol y vía oral (en terapia secuencial) tras uso de equinocandinas en *C. glabrata y C. krusei*, con sensibilidad demostrada frente a voriconazol.
- Tratamiento empírico de neutropenia febril cuando se sospeche de infección producida por *Aspergillus spp* (indicación no aprobada).

Además se recomienda que su uso quede condicionado a la aprobación de un Protocolo de uso de antifúngicos tras la evaluación de la solicitud de inclusión de caspofungina.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Ficha técnica Vfend®: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vfend/emea-combined-h387es.pdf
[2] http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist
[3] Informe EPAR de la EMEA: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vfend/404901en6.pdf
[4] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE,Oestmann JW et al. Voriconazole versus amphotericin B for prymary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347 (6):408-15.
[5] Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 2002;34:563-71.
[6]Ally R, Schürmann D, Kreisel W, Carosi G, Agirrebengoa K, Dupont B et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2001;33:1447-54.
[7] Kullberg BJ Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2005; 366:1435-42.
[8] Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J et al Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections.Clin Infect Dis 2003; 36 (1):1122-31.
[9] WalshTJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. N Engl J Med 2002; 346(4) :225-234,
[10] Puigventós F, Salas A, Pérez JL, Hidalgo O. Voriconazol. Comisión de Infección Hospitalaria y Política de Antibióticos. Hospital Son Dureta, marzo 2004.
[11] Scott LJ, Simpson D. Voriconazole: a review of its use in the management of invasive fungal infections. Drugs 2007; 67: 269–98
[12] Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Johansen HK. Voriconazol versus anfotericina B para pacientes oncológicos con neutropenia (RevisiónCochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en:http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
[13] WalshTJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA et al. Tratamiento de la Aspergilosis: Guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América (IDSA). Clinical Infectious Diseases 2008;46:T1–T36
[14] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr.,Calandra TF, Edwards JE et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la candidiasis: actualización del 2009, de la Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2009;48:T1–T35.
[15] Caspofungin and voriconazole for fungal infections DTB 2004; 42: 5-8.
[16] Voriconazole: Invasive aspergillosis: Benefits to be confirmed. Prescrire International 2004;13(69):13-16.
[17] Scottish Medicines Consortium.voriconazole 50mg, 200mg tablets, 40mg/mL oral suspension, 200mg vials for infusion (Vfend®) Nº (194/05) July 2005.
[18] Martín ML, Riera M, Borrell N. Aspergilosis. Comisión de Infección Hospitalaria y Política de Antibióticos. Hospital Son Dureta, mayo 2009.
[19] Blanco C Riera M, Borrell N. Candidemia y candidiasis diseminada en pacientes no neutropénicos. Comisión de Infección Hospitalaria y Política de Antibióticos. Hospital Son Dureta, mayo 2009.
[20] EMEA, Procedural steps taken and scientific information after the autorisation. http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfendM2.htm
[21] Greene RE, Mauskopf J, Roberts CS, Zyczynski T, Schlamm HT. Comparative cost-effectiveness of voriconazole and amphotericin B in treatment of invasive pulmonary aspergillosis. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(24):2561–2568.
[22] Badriyeh D, Liew D, Stewart K, Kong DCM. Cost-effectiveness evaluation of voriconazole versus liposomal amphotericin B as empirical therapy for febrile neutropenia in Australia. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2009; 63(1):197-208.
[23] Roma-Sanchez E, Poveda-Andres JL, Garcia-Pellicer J, Salavert-Lleti M, Jarque-Ramos I. Estudio coste-efetividad de la estrategia empirica antifungica en pacientes oncohematologicos. Farm Hosp 2008;32(1):7-17.

ANEXO

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 18/11/2009 Fecha de notificación: 21/01/2010

"Decisión adoptada por la CFyT" : Incluir en GFT

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

- Tratamiento de aspergilosis.
- Primera línea para micosis por hongos emergentes tales como Fusarium spp. y Scedosporum spp.
- Candidiasis resistentes a fluconazol y via oral (en terapia secuencial) tras uso de equinocandinas en C glabrata y C krusei, con sensibilidad demostrada frente a voriconazol.
- Tratamiento empírico de neutropenia febril cuando se sospeche de infección producida por Aspergillus spp. (indicación no aprobada).

Además se recomienda que su uso quede condicionado a la aprobación de un protocolo de uso de antifúngicos tras la evaluación de la solicitud de caspofungina.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez y Miguel Isidoro García declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma**:**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales
-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas