



## POSACONAZOL (NOXAFIL®)

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica  
Fecha 14/02/07

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** NOXAFIL®

**Indicación clínica solicitada:** ampliar el espectro terapéutico antifúngico

**Autores / Revisores:** Diana Heredia /Ana Ortega

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ninguna

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:

**Facultativo que efectuó la solicitud:**

**Servicio:**

**Justificación de la solicitud:** reciente comercialización del fármaco en España con mayor espectro que los comercializados hasta ahora.

**Fecha recepción de la solicitud:** 28/12/06

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

**Nombre genérico:** Posaconazol

**Nombre comercial:** Noxafil®

**Laboratorio:** Schering Plough, S.A..

**Grupo terapéutico.** ANTIMICÓTICOS, USO SISTÉMICO: TRIAZOLES **Código ATC:** J02AC04:

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Uso Hospitalario

**Vía de registro:** procedimiento centralizado.

**Presentaciones:** Suspensión oral : 40 mg de posaconazol en cada mL (105mL) con una cucharilla de medida con dos líneas de graduación: 2,5 mL y 5 mL.

#### Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste PVP con IVA	Coste PVL con IVA
Suspensión oral 200mg/5mL suspensión 105mL	1	6524336	700,95 €	654,25 €

### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

#### 4.1 Mecanismo de acción.

Inhibe la enzima lanosterol 14 alfa-desmetilasa (CYP51), que cataliza una etapa esencial en la biosíntesis de ergosterol, lo que le confiere actividad, demostrada in vitro, frente a los siguientes microorganismos: especies de Aspergillus (Aspergillus fumigatus, A. flavus, A. terreus, A. nidulans, A. niger, A. ustus), Coccidioides immitis, Fonsecaea pedrosoi, y especies de Fusarium.

#### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEM y EMEA: (25/10/2005)

- Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B o itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos.

- Fusariosis en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B, o en pacientes que son intolerantes a la misma.
- Cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad resistente a itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a itraconazol.
- Coccidiomicosis en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B, itraconazol o fluconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos.
- Candidiasis orofaríngea como terapia de primera línea en pacientes que presentan enfermedad grave o que están inmunodeprimidos, en los que se espera que la respuesta a la terapia tópica sea insuficiente.

La resistencia se define como la progresión de la infección o la ausencia de mejoría después de un mínimo de 7 días de dosis terapéuticas previas de terapia antifúngica eficaz.

- Profilaxis de infecciones fúngicas en los siguientes pacientes:
  - Pacientes que estén recibiendo quimioterapia de remisión-inducción para leucemia mieloide aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD) que se espera que desarrollen neutropenia prolongada y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas.
  - Receptores de trasplante progenitor hematopoyético (TPH) que están recibiendo dosis altas de terapia inmunosupresora para la enfermedad injerto contra huésped, y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas.

#### FDA:

- Profilaxis de candidiasis diseminada, en pacientes inmunodeprimidos
- Profilaxis de infecciones por aspergilosis en pacientes severamente inmunodeprimidos
- Candidiasis orofaríngea.

### 4.3 Posología, forma de preparación y administración..

#### Oral:

Infecciones fúngicas invasivas: 400mg (10 mL) cada 12 horas ( 2 veces al día En pacientes que no toleren la comida o el suplemento alimenticio deberá administrarse una dosis de 200mg (5 mL) cuatro veces al día.

Candidiasis orofaríngea: 200 mg una vez al día el primer día, luego 100 mg una vez al día durante 13 días.

Profilaxis de infecciones fúngicas: 200 mg 3 veces al día. En pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD), empezar varios días antes de la fecha prevista de aparición de la neutropenia y continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos supere 500 células por mm<sup>3</sup>.

Se debe administrar con comida o en su defecto con suplemento alimenticio.

La suspensión oral debe agitarse bien antes de su utilización.

### 4.4 Farmacocinética.

Buena absorción vía oral, obteniendo la concentración máxima en 5 horas. Se obtiene una mayor exposición al fármaco si se administra con alimentos (especialmente si son ricos en grasas). Tiene alta unión a proteínas, predominantemente a albúmina sérica (>98%). No sufre un metabolismo importante y se comporta como inhibidor del citocromo P-450 (isoforma CYP3A4). Se elimina lentamente ( $t_{1/2} = 35h$ ), fundamentalmente por las heces (es sustrato de la glucoproteína p intestinal).

### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles

Lo resaltado en **negrita** corresponde a la característica diferencial a destacar con respecto al anterior.

Características comparadas con otros medicamentos similares					
Nombre	ANFOT. B	FLUCONAZOL	ITRACONAZOL	VORICONAZ.	POSACONAZOL
Presentación	IV	IV, cápsulas y suspensión	Cápsulas y suspensión	IV, comprimidos y suspensión	suspensión
Posología*	0,2-1mg/Kg/día	200-400 mg/24h	200mg/12h o c/24h	200mg/12h	400mg/12h
Indicaciones	-Aspergilosis -Blastomicosis -Candidiasis Coccidiomicosis -Criptococosis -Histoplasmosis -Micosis -Mucormicosis <b>-Neutropenia</b>	-Candidiasis -Coccidiomicosis -Criptococosis -Dermatomicosis -Esporotricosis -Histoplasmosis -Meningitis -Onicomocosis Paracoccidiomicosis -Pie de atleta -Tinea cruris	-Candidiasis -Criptococosis -Dermatomicosis -Esporotricosis -Histoplasmosis -Meningitis -Onicomocosis Paracoccidiomicosis -Pitiriasis Versicolor -Aspergilosis -Blastomicosis	-Aspergilosis -Candidiasis -Micosis oportunistas	-Aspergilosis -Coccidiomicosis Cromoblastomicosis -Fusariosis  Todas en enfermedad refractaria a anfotericina B e itraconazol o intolerancia a éstos

Características diferenciales en su espectro	Activa frente a candida, Coccidioides, Cryptococcus, Mucor y Aspergillus también <b>protozoos</b> como <b>Leishmania</b>	Activo frente a <b>levaduras + candida</b>	Activo frente a levadura, candida y <b>aspergillus</b> ,	Activo frente a levaduras, candida, aspergillus y <b>fusarium</b>	Activo frente a todas las anteriores y <b>zygomycetes</b>
--	--	--	--	---	---

\*Se compara el tratamiento estándar en fase de mantenimiento, sin tener en cuenta la dosis de carga necesaria en algunos fármacos.

**Caspofungina** está indicada en el tratamiento de la Aspergilosis y/o candidiasis en el caso de no respuesta o no tolerancia a itraconazol, anfotericina B o formas lipídicas de ésta y en tratamiento empírico de infección micótica en neutropenia febril. Solo hay vía intravenosa.

**Ambisome y Abelcet** tienen espectro similar a anfotericina B pero reduciendo la toxicidad. Ambisome está indicado en el tratamiento de la micosis sistémica grave y como tratamiento empírico de micosis en neutropenia en cáncer hematológico. Abelcet está indicado en Candidiasis y en micosis sistémica graves que no responden o no toleran anfotericina B o el tratamiento convencional.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

En los estudios in Vitro de los que se dispone <sup>4,5,6</sup> se observa eficacia frente a multitud de cepas de las especies *Aspergillus Coccidioides*, *Fusarium*, *Candida*, *Cryptococcus*, etc. La que más llama la atención, por ser considerada como novedosa en el espectro de los azoles, es la eficacia frente a *Zygomycetes*, ya que tanto el fluconazol como el voriconazol no cubren estos agentes fúngicos y el itraconazol sólo en algunas cepas y con CMI's mayores a las observadas con posaconazol. Se convertiría en una opción oral al tratamiento actual de este patógeno, anfotericina B, que únicamente está disponible por vía endovenosa.

En el resto de estudios in Vitro en el que se compara posaconazol con voriconazol (se elige este triazol como comparativa por ser el que posee un espectro más similar al objeto de estudio) se observan CMI's similares para ambos.

### TRATAMIENTO DE:

#### Aspergilosis

Tratamiento con posaconazol de aspergilosis invasiva refractaria o intolerante a otros tratamientos antifúngicos. Walsh T.J. et al. <sup>12</sup>					
-193 pacientes: 107 tratados con posaconazol 800mg/día en varias dosis y 86 pacientes tratados con terapia antifúngica convencional (generalmente anfotericina y/o itraconazol) refractarios a la primera línea, se considera éxito en el tratamiento con el segundo tto.					
-Criterios de inclusión: enfermedad fúngica confirmada.					
-Criterios de exclusión: pacientes con ventilación mecánica o fallecimiento en las primeras 72h de terapia.					
Resultados eficacia					
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento con posaconazol N = 107		Grupo control N = 86		OR IC95% p
Pacientes con infección refractaria y que tuvieron respuesta al tto	40/94 (43%)	Respuesta total 45/107(42%)	13/68 (19%)	Respuesta total 22/86(26%)	4,06 (1,50-11,04) p = 0,006;
Pacientes con intolerancia al primer tto y que respondieron al 2º.	5/13 (38%)		9/18 (50%)		
Validez y utilidad prácticas					
-Hay que tener en cuenta que en el caso de posaconazol el tto duró una media de 56 días (1-372 d) y en el grupo control la media fue de 22 días de tto (3-360 d). La respuesta en localización pulmonar fue del 39% y 53% en otras localizaciones con posaconazol.					
-En el grupo de posaconazol había 5 pacientes refractarios a voriconazol y 5 a micafungina (en el control ninguno), pero no se especifica si éstos tuvieron o no respuesta. Todavía no estaba extendido el uso de voriconazol y caspofungina					
- Estudio Abierto, pacientes heterogéneos, financiado por Schering-Plough.					

**Patterson TF et al**<sup>14</sup> publicaron un estudio similar al anterior comparando el uso de voriconazol y anfotericina B como primera línea de tratamiento en aspergilosis invasiva, observándose un 55% de respuesta en el grupo tratado con voriconazol frente a 32% en el grupo de anfotericina. (p<0,001). Teniendo en cuenta estos resultados sería interesante disponer de un estudio comparativo entre el nuevo azol (posaconazol) y voriconazol.

En un estudio<sup>18</sup> en que se estudiaba la eficacia de **voriconazol** en aspergilosis subaguda y crónica, la respuesta completa o parcial se dio en el **43%** de los pacientes en los que voriconazol era terapia de rescate tras fallo o intolerancia a terapia convencional. En una revisión<sup>19</sup> de 48 casos de 26 centros realizada en España la eficacia de voriconazol en aspergilosis refractaria fue del **66%** y en una revisión de 20 casos de aspergilosis del hueso en el extranjero<sup>20</sup> fue del 55%. Con la **caspofungina** el porcentaje de

respuesta en aspergilosis refractaria o intolerantes a otros tratamientos se ha encontrado en torno al 41%<sup>22</sup>, en un artículo posterior fue del 45%<sup>21</sup>.

### **Fusariosis**<sup>15</sup>

Estudio retrospectivo, con pacientes de 3 ensayos abiertos, se evaluó el tratamiento con posaconazol en pacientes diagnosticados de fusariosis invasiva. Se reclutaron 21 pacientes con intolerancia o resistencia al tratamiento con anfotericina B, y se observó una tasa de respuesta al tratamiento con posaconazol (800mg/día) del 48% (10/21), por lo que parece ser efectivo en aquellas infecciones refractarias al tratamiento convencional.

### **Cromoblastomicosis**<sup>17</sup>

Estudio pivotal P00041 se vieron 6 pacientes con Cromoblastomicosis y 5 con micetoma, tratados anteriormente con itraconazol y fluconazol. Se observó, tras el tratamiento de los mismos con posaconazol, una respuesta a la infección en 9 de ellos: 82 % (IC 95% :48-98%).

### **Coccidiomicosis**

Estudio<sup>16</sup> de 6 pacientes refractarios a tratamiento convencional (fluconazol, anfotericina B e itraconazol), en los que tras tratamiento con posaconazol se resolvió, en 5 de ellos, la infección.

Además existe otro estudio pivotal (P00041) en el que se reclutaron 16 pacientes con enfermedad diagnosticada y refractarios a fluconazol o con intolerancia a anfotericina B. La tasa global de respuesta a posaconazol fue del 69% (11/16 pacientes consiguieron superar la infección, con IC95%: 41-89%)

### **Candidiasis orofaríngea**

Hay un estudio<sup>30</sup> aleatorizado posaconazol frente a fluconazol en pacientes con HIV/SIDA, encontrando resultados similares indicando no inferioridad de posaconazol frente a fluconazol.

### **PROFILAXIS de infecciones fúngicas invasivas**

Hay dos ensayos clínicos publicados. Cornely et al 2007<sup>27</sup> y Ullman et al 2007<sup>28</sup>.

<b>Cornely et al, 2007<sup>27</sup>.</b>					
Randomizado posaconazol 200 mg c/8h vs fluconazol 400 mg c/24h o itraconazol 200 mg c/12h (según preferencia investigador), multicéntrico. Con una media de 29 días de profilaxis para posaconazol y de 25 para el grupo control. Profilaxis en pacientes con quimioterapia por leucemia o síndromes mielodisplásicos. La profilaxis empezaba con el primer ciclo de quimioterapia y continuaba hasta recuperación de la neutropenia o hasta infección fúngica o hasta 12 semanas, lo que ocurriera primero. Podían usar concomitantemente anfotericina.					
<b>Resultados eficacia</b>					
Variable evaluada en el estudio	Posaconazol N=304	Fluconazol N=240	Itraconazol N=58	Reducción absoluta del riesgo IC95% p	NNT
Infección fúngica probada o probable	2%	8 %		-6% (-9,7; -2,5)	<b>16</b>
Tiempo hasta infección fúngica (días)	41 (DE26)	25 (DE26)		P = 0,003	
Aspergilosis invasiva	1%	7%		P<0,001	
Murieron durante el estudio	16%	22%		P = 0,048	13
Relacionadas con infección fúngica	2%	5%		P = 0,01	33
Efectos adversos severos	6%	2%		P = 0,01	
<b>Validez y utilidad prácticas</b>					
Los autores comentan que la incidencia de aspergilosis en los pacientes con itraconazol fue más alta de la esperada, similar a la de los pacientes con fluconazol. Sin embargo también hay otros estudios publicados <sup>23,24</sup> que no encontraron diferencias entre fluconazol e itraconazol en la profilaxis de aspergilosis invasiva. En el primero 9% vs 11%, tampoco encontraron diferencia en otras infecciones fúngicas invasivas, pero si una tendencia a reducir la mortalidad con itraconazol (3/9 vs 8/11, p=0,095) <sup>23</sup> . En el segundo, la incidencia fue menos pero tampoco hubo diferencias significativas 1,6 vs 2%. Sin embargo algún <sup>25</sup> estudio ha demostrado superioridad de itraconazol sobre fluconazol en profilaxis de aspergilosis 0/288 vs 6/293, p=0,038, de los que murieron 5, aunque el diseño de este estudio no ciego, con análisis no de intención de tratar y con muchos abandonos hace dudosos sus resultados, y la mortalidad pudo depender también de otros factores como la hospitalización y tratamiento de la aspergilosis <sup>26</sup> . El estudio fue financiado por Schering-plough. Para el diagnóstico de probable infección por aspergillus se uso el test del antígeno de galactomannan (este test se puede ver afectado por e antifúngico) y si se suprimen los casos de posible aspergilosis las diferencias se disminuyen <sup>29</sup> . Para poder extrapolar los resultados del NNT habría que saber la incidencia de aspergilosis en el centro. Pauw et al <sup>29</sup> sugieren usar posaconazol como profilaxis solo en determinados pacientes voriconazol para el tratamiento y anfotericina liposomal o caspofungina como terapia empíricas según las evidencias de los estudios que hay.					

<b>Ullmann et al, 2007<sup>28</sup>.</b>				
Randomizado posaconazol 200 mg c/8h vs fluconazol 400 mg c/24h, doble ciego, internacional. Duración:112 días. Profilaxis en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped con tratamiento inmunosupresor tras trasplante hematopoyetico alogénico de células stem.				
<b>Resultados eficacia</b>				
Variable evaluada en el estudio	Posaconazol N=301	Fluconazol N=299	RO IC95% p	NNT
Infección fúngica probada o probable	5,3%	9 %	0,56 (0,30; 1,7) <b>p=0,07</b>	
Infecciones fúngicas invasivas mientras recibían medicación	2,4%	7,6%	P=0,004	
Aspergilosis invasiva	1%	5,9%	0,001	
Aspergilosis invasiva	2,3%	7%	0,31 (0,13; 0,75) P=0,006	
Murieron durante el estudio	25%	28%	ns	
Relacionadas con infección fúngica	1%	4%	P=0,046	33
Efectos adversos severos	13%	10%	ns	
El estudio fue financiado por Schering-plough.				

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Los efectos secundarios observados en profilaxis se comentan en el apartado de eficacia.

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas por toda la población de voluntarios sanos y pacientes fueron náuseas y cefalea.

<b>Raad II, et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections Clin Infect Dis. 2006 Jun 15;42(12):1726-34.<sup>13</sup></b>		
Estudio realizado usando los pacientes (428) que habían participado en ensayos fase II y III. 98 pacientes fueron tratados con 400 mg/12h, 600mg/12h, 800mg/24h (ensayo fase II), mientras que el resto de pacientes (330), pertenecientes a un ensayo pivotal fase III fueron tratados con 800mg/24h, 1200mg/24h. Para comparar la seguridad se realizaron 2 grupos: 319 pacientes recibieron posaconazol durante un periodo inferior a 6 meses, y en el segundo grupo, 109 pacientes, recibieron tratamiento con posaconazol más de 6 meses.		
<b>Resultados de seguridad</b>		
	<b>Pacientes en tto &lt; 6 meses N = 319</b>	<b>Pacientes en tto &gt; 6 meses N = 109</b>
Pacientes que sufrieron algún efecto adverso habiendo salido del estudio	22 (7%)	3 (3%)
<b>Pacientes que sufrieron al menos un efecto adverso</b>	113 (35%)	51 (47%)
Dolor de cabeza	10 (3%)	10 (9%)
Anorexia	3 (1%)	5 (5%)
Somnolencia	1 (< 1%)	2 (2%)
Desorden menstrual*	0	2 (5%)
Dolor abdominal	13 (4%)	5 (5%)
Diarrea	11 (3%)	4 (4%)
Náuseas	27 (8%)	8 (7%)
Vómitos	21 (7%)	4 (4%)
Prolongación intervalo QT	4 (1%)	2 (2%)
Elevación de enzimas hepáticas	7 (2%)	2 (2%)
GOT	8 (3%)	1 (1%)
GPT	6 (2%)	5 (5%)
Rash cutáneo	9 (3%)	1 (1%)
<b>Alteraciones hematológicas que cumplen criterios de toxicidad:**</b>		
Hematocrito	69/281 (25%)	20/100 (20%)
Nivel de hemoglobina	68/281 (24%)	18/101 (18%)
Recuento neutrófilos	23/256 (9%)	16/94 (17%)
Recuento plaquetas	41/279 (15%)	14/101 (14%)
Recuento leucocitario	25/280 (9%)	16/101 (16%)
* El denominador incluye únicamente mujeres.		
**Sólo se tienen en cuenta aquellos pacientes de los que se disponía analítica basal		

**Vazquez J.A., Skiest D.J. et al. Estudio de seguridad comparativa posaconazol vs fluconazol extraído de un ensayo de eficacia en candidiasis.**<sup>10</sup>

Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, en pacientes con VIH diagnosticados de candidiasis orofaríngea. 178 sujetos en tratamiento con posaconazol y 172 pacientes en tratamiento con fluconazol.

**Resultados de seguridad**

	Pacientes posaconazol N = 178	Pacientes fluconazol N = 172
<b>Pacientes que sufrieron al menos un efecto adverso</b>	114 (64%)	117 (68%)
Vaginitis	4 (2%)	1 (2%)
Dolor de cabeza	13 (7%)	14 (8%)
Dolor abdominal	8 (4%)	8 (5%)
Diarrea	15 (8%)	20 (12%)
Náuseas	17 (10%)	15 (9%)
Vómitos	11 (6%)	11 (6%)
Fiebre	10 (6%)	14 (8%)
Vértigos	6 (3%)	10 (6%)
Rash cutáneo	4 (2%)	8 (5%)

En este estudio se comparó el éxito del tratamiento con fluconazol y posaconazol en pacientes con VIH con infección activa candidiasis orofaríngea, observándose una eficacia muy similar (resolución de la infección en 91,7% de pacientes en tto con posaconazol y 92,5% de pacientes tratados con fluconazol; IC95% -6,61% a 5,04%)

**6.4 Precauciones de empleo en casos especiales,**

No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con **disfunción renal y/o hepática**, aunque en estos últimos se ha observado una mayor exposición y un aumento en la semivida de eliminación del fármaco.

En **niños, embarazo y lactancia** no se ha establecido seguridad y eficacia del uso del medicamento, por lo que no se recomienda su administración en estos casos.

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a posaconazol.
- Administración simultánea con alcaloides del ergot.-
- Administración simultánea con los sustratos del CYP3A4: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina o quinidina, dado que esto puede dar como resultado un aumento en las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, dando lugar a una prolongación del intervalo QTc y raros casos de torsades de pointes.
- Administración simultánea con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa simvastatina, lovastatina y atorvastatina

**INTERACCIONES**

Al comportarse como inhibidor enzimático del CYP3A4 puede interactuar con un gran número de fármacos que se metabolizan por esta vía, como pueden ser por ejemplo: fenitoina, rifampicina, prednisolona, rifabutina, benzodiazepinas, alcaloides de la vinca, tacrolimus, ciclosporina, omeprazol, estatinas, sulfonilureas, inhibidores de la proteasa, digoxina, micofenolato de mofetilo, entre otros.

**7. AREA ECONÓMICA**

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
FARMACO	VIA <sup>1</sup>	FF	COSTE UNIDAD PVL+IVA	DOSIS	COSTE DIARIO PVL+IVA	COSTE TTO 7 DIAS
ANFOTERIC. B <sup>2</sup>	IV	Vial de 50mg	6,74 €	0,2-1mg/Kg/día	2 – 10,11€	14-70,77€
ANFOT.LIPOS <sup>3</sup>	IV	Vial de 50mg	128,5€	1-3 mg/Kg/día muy graves hasta 5 mg/kg	192,75-578,25€	1349,2-4047,75€
CASPOFUNGINA	IV	Vial 70 mg Vial 50 mg	466,71€ 593,64€	70 mg 1er día+50 mg/24 h	593,64€	4155,48€
FLUCONAZOL	oral	50mg/5mLx 35mL	15,38 €	200mg/24h- 400 mg/24h	8,79 € - 17,58 €	61,52 € -123,04 €
		Cáps 200mg	8,59 €	200mg/24h- 400mg/24h	8,59€ -17,18€	60,13 € -120,26 €
ITRACONAZOL	oral	10mg/mLx150mL	49,88 €	200mg/12h-200mg/24h	13,3 € -6,65 €	93,11€-46,54 €
		Cáps 100 mg	1,28 €	200mg/12h-200mg/24h	5,12 € - 2,56 €	35,84 € -17,92 €
VORICONAZOL	oral	40mg/mLx70mL	586,04 €	200mg/12h	83,72 €	586,04 €
		Comp 200mg	37,1 €	200mg/12h	74,2 €	519,4 €
	IV	Via 200 mg	138,65€			
POSACONAZOL	oral	200mg/5mLx105mL	654,25 €	400mg /12h 200 mg/8h	124,62 € 93,5 €	872,33 € 654,5 €

1. se ha tenido en cuenta la vía oral fundamentalmente porque el posaconazol únicamente está comercializado para esta vía
2. Se considera la anfotericina B por cubrir las indicaciones del posaconazol y ser de elección en pacientes hematológicos. Los cálculos se realizan aprox. para un paciente de 75 Kg.
3. Igual que el caso 2 pero con menor riesgo de nefrotoxicidad.

Se compara el tratamiento estándar en fase de mantenimiento, sin tener en cuenta la dosis de carga necesaria en algunos fármacos.

### **Análisis de coste efectividad:**

En el caso de tratamiento de la aspergilosis, no hay estudios comparativos frente a voriconazol, pero los porcentajes de respuesta en estudios separados en pacientes refractarios o intolerantes son similares o superiores en el caso del voriconazol, por lo que el voriconazol sería una alternativa igual o más eficaz y más barata que posaconazol por lo que sería de elección frente a este último.

En el caso de profilaxis de aspergilosis en leucemia mieloide o síndromes mielodisplásicos: Si tomamos los datos de eficacia del estudio comparativo de Cornely et al, de posaconazol 200 mg c/8h frente a fluconazol 400 mg c/24h o itraconazol 200 mg c/12 h, teniendo en cuenta las duraciones medias de tratamiento de 29 y 25 días con posaconazol y con fluconazol/itraconazol, considerando solo el coste del fármaco la diferencia de costes sería de 2379€ por paciente (frente a itraconazol, frente a fluconazol la diferencia sería mayor) para reducir la infección fúngica en un 6% de los pacientes, por lo que aproximadamente costaría 40.000€ evitar una infección fúngica, y aunque descontemos el coste del tratamiento de esa infección el precio es bastante alto. Sin embargo si utilizamos los datos de muerte durante el estudio, dando profilaxis con posaconazol en lugar de itraconazol/fluconazol costaría 31.000€ evitar una muerte o 78.507€ evitar una muerte por infección fúngica que pueden ser unas cifras aceptables, dependiendo de la supervivencia de los pacientes en que se ha evitado la muerte. Estas cifras también se verían reducidas si la infección fúngica provocara una prolongación de la estancia, etc.

## **8.- AREA DE CONCLUSIONES.**

- Es un fármaco con actividad frente al "mucor" que no tienen otros azoles en el mercado, indicación para la que todavía no está autorizado por falta de estudios.
- En tratamiento, no existen estudios que avalen la mayor eficacia del posaconazol sobre voriconazol y el precio es mayor. No se sabe la respuesta a posaconazol en pacientes que no responden a voriconazol. Tampoco hay estudios comparativos con caspofungina.
- En profilaxis solo hay estudios comparativos con fluconazol/itraconazol y la eficacia es superior, un 2% de infección probada o probable frente a un 8%, mostrando una reducción de la mortalidad por infección fúngica en los pacientes con leucemia o síndromes mielodisplásicos (2% frente al 5%) aunque a un coste mucho más elevado, aproximadamente 2400€ por paciente si la duración de la profilaxis es de 25-30 días. Sin embargo, solo hay este estudio con posaconazol en esta patología y la reducción de la mortalidad no era la variable principal por lo que los resultados hay que mirarlos con precaución. En el caso de pacientes receptores de trasplante por genitor hematopoyético (TPH) que están recibiendo dosis altas de terapia inmunosupresora para la enfermedad injerto contra huésped, en el único ensayo clínico que existe comparándolo frente a fluconazol no encontraron diferencias significativas en incidencia de infección fúngica probada o probable pero sí en mortalidad relacionada con infección fúngica 1% frente a un 4%.
- La profilaxis de aspergillus que se utiliza actualmente en estos pacientes es itraconazol y no hay un estudio comparativo entre posaconazol e itraconazol (salvo el comentado anteriormente en el que los médicos podían elegir si administrar a los pacientes fluconazol o itraconazol y se utilizó itraconazol en 58 pacientes y fluconazol en 240) por lo que no podemos decir que se haya demostrado la superioridad de posaconazol frente a itraconazol en profilaxis de aspergillus.

Recomendamos incluir el posaconazol solo como profilaxis de infección fúngica en pacientes que no toleren itraconazol y que estén recibiendo quimioterapia de remisión-inducción para leucemia mieloide aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD) que se espera que desarrollen neutropenia prolongada y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas; y en receptores de trasplante por genitor hematopoyético (TPH) que están recibiendo dosis altas de terapia inmunosupresora para la enfermedad injerto contra huésped, y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas y no toleren itraconazol. Es importante identificar los pacientes con muy alto riesgo y definir claramente las características de los pacientes que deben recibir profilaxis.

No se recomienda su uso como tratamiento ya que no ha demostrado superioridad frente a los tratamientos actuales.

## **9.- BIBLIOGRAFÍA.**

1. Noxafil®. Ficha técnica del medicamento
2. Drugdex Drug Evaluations monographs: posaconazole. Micromedex® healthcare series 2006
3. The European Agency for the evaluation of Medicinal Products (EMA)
4. Torres-Narbona M, Guinea J, et al. In vitro Activity of Amphotericin B, Caspofungin, Itraconazole, Posaconazole and Voriconazole against 45 Clinical Isolates of Zygomycetes: Comparison of CLSI M-38 A, Sensititre YeastOne and the E-test. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Dec 28
5. Pfaller M.A., Messer S.A., et al. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of Candida spp. And Cryptococcus neoformans collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS global antifungal surveillance program. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004 Mar;48(3):201-5.

6. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, Mendrick CA, Norris CC, Hare R, Loebenberg D, Black TA, McNicholas PM. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jun;50(6):2009-15.
7. Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, Kontoyiannis DP, Raad II. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis*. 2005 Dec;5(12):775-85. Review.
8. Herbrecht R, Nivoix Y, Fohrer C, Natarajan-Ame S, Letscher-Bru V. Management of systemic fungal infections: alternatives to itraconazole. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Sep;56 Suppl 1:i39-i48. Review.
9. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud, vol30,Nº04/2006. www.msc.es (area de farmacia)
10. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, Northland R, Sanne I, Gogate J, Greaves W, Isaacs R. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis*. 2006 Apr 15;42(8):1179-86. Epub 2006 Mar 14.
11. Gillian M. Keating. Posaconazole. *Drugs* 2005;65 (11):1553-1567
12. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, Greene RE, Hachem R, Hadley S, Herbrecht R, Langston A, Louie A, Ribaud P, Segal BH, Stevens DA, van Burik JA, White CS, Corcoran G, Gogate J, Krishna G, Pedicone L, Hardalo C, Perfect JR. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 1;44(1):2-12. Epub 2006 Nov. 28.
13. Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, Cornely OA, Gaona-Flores V, Afif C, Graham DR, Greenberg RN, Hadley S, Langston A, Negroni R, Perfect JR, Pitisuttithum P, Restrepo A, Schiller G, Pedicone L, Ullmann AJ. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2006 Jun 15;42(12):1726-34.
14. Patterson TF et al Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 15;41(10):1448-52.
15. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, Graybill JR, Hare R, Corcoran G, Kontoyiannis DP. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis*. 2006 May 15;42(10):1398-403.
16. Deresinski SC. Coccidioidomycosis: efficacy of new agents and future prospects. *Curr Opin Infect Dis*. 2001 Dec;14(6):693-6. Review.
17. Negroni R, Tobon A, Bustamante B, Shikanai-Yasuda MA, Patino H, Restrepo A. Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2005 Nov-Dec;47(6):339-46.
18. Sambatakou H et al. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. *Am J med* 2006; 119:527e17-527e24.
19. Diaz Pedroche C et al. Treatment of invasive fungal infections with voriconazole. Evaluation of experience with compassionate use of voriconazole in Spain. *Rev Esp Quimioter* 2005; 18:149-58.
20. Mouas H et al. Voriconazole for invasive bone aspergillosis: a worldwide experience of 20 cases. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1141-7.
21. Maertens J et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1563-71.
22. Cancidas®. Ficha técnica del medicamento.
23. Oren I et al. A prospective randomized trial of itraconazole vs fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Boe marrow Transpl* 2006;38:127-134.
24. Glasmacher A et al. An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:317-25.
25. Godfrey R et al. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 1999; 105:901-911.
26. Huijgens PC et al. Itraconazole versus fluconazole in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000; 108:196-199.
27. Cornely OA et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-59.
28. Ullman et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-47.
29. De Pauw et al. Prophylaxis and aspergillosis. Has the principle been proven? *N Engl J Med* 2007;356:409-11.
30. Vazquez JA et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Diseases* 2006; 42:1179-86.