HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica

Anidulafungina

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Ecalta ®
Presentaciones: Vial 100mg E/1. Uso Hospitalario.
Laboratorio: Pfizer
Precio adquisición: PVL+IVA: 416 €
Grupo Terapéutico: J02AX06. Otros antimicóticos vía sistémica

2.- Solicitud:

Dr. Pozo Laderas FEA-UCI-G Fecha recepción solicitud: 17/04/2008
Petición a título: Individual Consenso Servicio **Consenso + Jefe de Servicio**

3.- Farmacología

Indicaciones
EMEA - AEMyPS:

- Tratamiento de la candidiasis invasora en pacientes adultos no neutropénicos

Mecanismo de acción:
Anidulafungina inhibe selectivamente la 1,3-β-D glucanosintetasa, una enzima presente en las células fúngicas, pero no en las células de mamíferos. El resultado es la inhibición de la formación del 1,3-β- D glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica. Anidulafungina ha demostrado actividad fungicida frente a especies de *Candida* y actividad frente a las regiones de crecimiento celular activo de la hifa de *Aspergillus fumigatus*.

Posología
Debe administrarse una dosis de carga única de 200 mg en el Día 1, y posteriormente una dosis diaria de 100 mg. La duración del tratamiento se establecerá en función de la respuesta clínica del paciente.
En general, el tratamiento antifúngico debe continuarse por lo menos durante 14 días después del último cultivo positivo.
Se recomienda administrar ECALTA sin superar una velocidad de perfusión de 1,1 mg/minuto (equivalente a 3,0 ml/minuto)

- No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, ni siquiera en aquellos que estén sometidos a diálisis.
- No se requiere ajuste de dosis en pacientes adultos en función del de sexo, peso, raza, por ser VIH positivo ni en la población geriátrica.
- Niños y adolescentes: No está recomendado para su uso en niños menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia

Farmacocinética:
-Distribución: rápida semivida de distribución (0,5-1hora) y un volumen de distribución de 30-50 l, que es similar al volumen total de fluido corporal. Anidulafungina se une extensamente (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas. No se han realizado ensayos específicos de distribución tisular de anidulafungina en humanos. Por lo tanto, no se conoce si anidulafungina penetra en el líquido cefalorraquídeo y/o a través de la barrera hematoencefálica.
Biotransformación: No se ha observado metabolismo hepático de anidulafungina. No es ni sustrato, ni inductor o inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citrocromo P450. Es poco probable que tenga efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo de fármacos que se metabolizan por las isoenzimas del citrocromo P450.
Eliminación: El aclaramiento de anidulafungina es de alrededor de 1 l/h. Su semivida es de 24h

4.- Evaluación de la eficacia

4.1. Justificación de la solicitud

Los solicitantes señalan que los pacientes a tratar serían:
-Trasplantados de órganos sólidos
-Paciente crítico con comorbilidades: inmunosupresión, insuficiencia renal, insuficiencia hepática

Ventajas:
-Superioridad en eficacia seguridad y costes frente a fluconazol
-No precisa ajuste de dosis en IH o IR
-No interacciona

4.2 Ensayos clínicos

Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG et al. Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. N Eng J Med 2007; 356: 2472-82

Diseño: Estudio fase III, multicéntrico, internacional, doble ciego, aleatorizado.
Población: Pacientes no neutropénicos que presentaban candidemia y otras formas de candidiasis invasiva. Sólo un número limitado de pacientes presentaban infecciones de tejido profundo producidas por *Candida* o enfermedades que cursaran con formación de abscesos. Aquellos pacientes con endocarditis, osteomielitis o meningitis por *Candida* o pacientes con una infección debido a *C. krusei*, fueron excluidos específicamente del ensayo.
Tratamiento: Los pacientes fueron aleatorizados a recibir anidulafungina (dosis de carga intravenosa de 200 mg seguida de una dosis diaria de 100 mg por vía intravenosa) o fluconazol (dosis de carga intravenosa de 400 mg seguida de una dosis diaria de 400 mg por vía intravenosa) y fueron estratificados en función de la puntuación APACHE II (≤20 y >20) y de la presencia o ausencia de neutropenia.
Se administró el tratamiento durante un periodo de no menos de 14 días ni de más de 42 días. A los pacientes pertenecientes a ambos brazos del ensayo se les permitió cambiar a fluconazol oral después de al menos 10 días de terapia intravenosa, siempre que pudieran tolerar la medicación oral, que no presentaran fiebre durante al menos 24 horas, y que los cultivos sanguíneos más recientes fueran negativos.
En el análisis principal de eficacia (respuesta global en las poblaciones MITT al final del tratamiento intravenoso), se comparó anidulafungina con fluconazol mediante una comparación estadística preespecificada de dos pasos (no inferioridad seguida de superioridad). Para considerar una respuesta global favorable se requería mejoría clínica y erradicación microbiológica.
Resutados: Respuesta global: (clínica+microbiológica)

End Point	Global Success: Fluconazole Group (N=118)	Global Success: Anidulafungin Group (N=127)	Absolute Percent Difference between Treatments (95% CI)
	no. (%)		
End of intravenous therapy	71 (60.2)	96 (75.6)	15.4 (3.9 to 27.0)
End of all therapy	67 (56.8)	94 (74.0)	17.2 (5.5 to 29.0)
2-Week follow-up	58 (49.2)	82 (64.6)	15.4 (3.1 to 27.7)
6-Week follow-up	52 (44.1)	71 (55.9)	11.8 (−0.6 to 24.3)

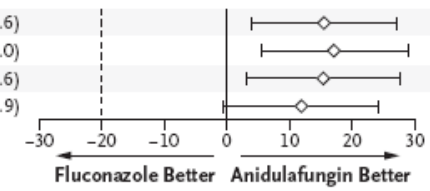

Figure 1. Global Response to Treatment for Prespecified Time Points in the Modified Intention-to-Treat Population.
A successful global response required both clinical success (defined as the resolution of signs and symptoms of invasive candidiasis and no additional systemic antifungal therapy) and microbiologic success (defined as the eradication of candida species present at baseline as determined on follow-up culture, or the presumed eradication if culture data were not available for a patient with a successful clinical response). P<0.02 for the comparison between the anidulafungin group and the fluconazole group at the end of intravenous therapy. P<0.02 for the comparison between the two groups at the end of all therapy and at the 2-week follow-up. At the end of intravenous therapy, 33 patients in each of the two groups (26% in the anidulafungin group and 28% in the fluconazole group) switched to oral fluconazole. For multiple comparisons of the secondary end points, 98.3% confidence intervals (CI) adjusted post hoc were 2.9 to 31.6 at the end of all therapy, 0.4 to 30.4 at the 2-week follow-up, and −3.4 to 27.0 at the 6-week follow-up. The dashed vertical line represents the prespecified margin for noninferiority.

Table 3. Microbiologic and Global Responses at the End of Intravenous Therapy in the Modified Intention-to-Treat Population.*

Candida Pathogen	Successful Microbiologic Response			Successful Global Response†		
	Anidulafungin Group	Fluconazole Group	P Value	Anidulafungin Group	Fluconazole Group	P Value
	no. of isolates/total no. (%)			*no. of patients/total no. (%)*		
Candida albicans	77/81 (95)	57/70 (81)	0.01	60/74 (81)	38/61 (62)	0.02
C. glabrata	15/20 (75)	18/30 (60)	0.37	9/16 (56)	11/22 (50)	0.75
C. parapsilosis	9/13 (69)	14/16 (88)	0.36	7/11 (64)	10/12 (83)	0.37
C. tropicalis	13/15 (87)	7/11 (64)	0.35	13/14 (93)	4/8 (50)	0.04
Other candida species	5/6 (83)	3/3 (100)	1.00	3/4 (75)	2/3 (67)	1.00
All candida species	119/135 (88)	99/130 (76)	0.02	92/119 (77)	65/106 (61)	0.01

* Patients may have had more than one pathogen at baseline, but the majority had a single pathogen (94% in the anidulafungin group and 90% in the fluconazole group). Of 227 patients with candidemia, 138 had multiple positive blood cultures at baseline. However, because the protocol did not require blood to be drawn for culture on the first day of administration of the study drug, the number of patients with multiple positive blood cultures is likely to be underestimated.
† Patients included in this analysis had a single pathogen at baseline.

Table 4. Reasons for Failure of Global Response at the End of Intravenous Therapy in the Modified Intention-to-Treat Population.

Reason	Anidulafungin Group (N=31)	Fluconazole Group (N=47)	P Value
Observed failure*	13	24	0.49
Clinical success and microbiologic failure†	1	2	1.00
Clinical failure and microbiologic success	4	6	1.00
Clinical failure and microbiologic failure†	8	16	0.47
Indeterminate‡	18	23	0.49
Withdrawal from study or study medication	18	23	0.49
Reason for withdrawal			
Adverse event§	11	16	1.00
Withdrawal of consent	4	4	0.71
Investigator's discretion	3	3	0.68
Death, not due to candidemia or invasive candidiasis	10	16	1.00
Receipt of less than 3 doses of study medication	5	8	1.00

Los resultados de eficacia son superiores para anidulafungina cuando se considera como variable principal el éxito global, que engloba tanto la curación como la mejoría clínica y microbiológica (NNT=7). Esto se constata al final del tratamiento IV y a las 2 semanas. A las 6 semanas se roza la significación estadística, prácticamente se consigue.

La EMEA solicitó un análisis de los resultados considerando como éxito sólo la curación, si incluir la mejoría. En ese escenario se cumplía la no inferioridad: 67.7 % curación anidulafungina vs 57.6% fluconazol (RAR: 10.09 ; IC95%: -1.98, 22.16; NNT=10).
El estudio presenta como limitaciones el planteamiento del objetivo principal de eficacia al finalizar el tratamiento IV (en vez de a las 2 ó 6 semanas), así como el margen del 20% considerado para la no inferioridad. La discusión del informe de la EMEA, reconoce estas limitaciones pero señala el apoyo a los resultados con análisis secundarios, consistentes con los resultados aportados, así como el hecho de que el límite inferior del IC95% de la diferencia era superior a cero.

Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying drgrees of hepatic or renal impairment. J Clin Pharmacol 2007; 47:461-470.

Se trata de un estudio farmacocinético en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática o renal. Evaluaban como parámetros Cmax, AUC, tmax, $t_{1/2}$, Cl, Vd.
La insuficiencia hepática se clasificaba como:
-leve: Child-Pugh 5-6, clase A
-moderada: Child-Pugh 7-9, clase B
-grave: Child-Pugh 10-15, clase C
La insuficiencia renal se clasificaba como:
-normal: >80 ml/min
-leve: 50-80 ml/min
-moderada: 30-50 ml/min
-grave: <30ml/min

El estudio reflejaba diferencias estadísticamente no significativas en los distintos tipos de insuficiencia renal y hepática, salvo en la insuficiencia hepática grave. En estos pacientes, el AUC y la Cmax eran significativamente inferiores al resto y al grupo de voluntarios sanos, a la vez que presentaban un aclaramiento y un volumen de distribución mayor. Justamente este hecho, motivado por la presencia de ascitis y edemas en estos pacientes es lo que se considera como causa de la menor AUC y Cmax.
La discusión aborda la relevancia clínica que pueda tener este dato en este subgrupo de pacientes:
El ratio Cmax/CMI=60 (indicador considerado predictor de actividad) supera ampliamente los valores de referencia de caspofungina en modelos animales (10-20), si bien no existe referencia establecida para humanos.
El valor de CMI_{90} para *Candida albicans* es de 0.03µg/ml, alcanzándose en estos pacientes una Cmax de 1.8µg/ml.
En conclusión, según este estudio, anidulafungina no precisa un ajuste de dosis en función de una posible insuficiencia renal o hepática.

5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

Efectos hepáticos
Se han observado niveles aumentados de enzimas hepáticas en voluntarios sanos y en pacientes tratados con anidulafungina. En algunos pacientes con patologías subyacentes graves en tratamiento concomitante con múltiples medicamentos mientras recibían anidulafungina, se han presentado alteraciones hepáticas clínicamente significativas. Se han comunicado casos aislados de disfunción hepática significativa, hepatitis o agravamiento de la insuficiencia hepática. En los pacientes con niveles aumentados de enzimas hepáticas durante el tratamiento con anidulafungina, se debe monitorizar la función hepática y si existe evidencia de agravamiento valorar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento con anidulafungina.

Durante el ensayo pivotal ICC se notificaron reacciones adversas relacionadas con la perfusión de anidulafungina. Éstas incluyeron rubor/sofocos (2,3%), prurito (2,3%), erupción (1,5%), y urticaria (0,8%). Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que ocurrieron en ≥ 1% de los pacientes durante el ensayo pivotal incluyeron hipopotasemia (3,1%), diarrea (3,1%), elevación del ALT (2,3%), enzimas hepáticas elevadas (1,5%), fosfatasa alcalina sérica elevada (1,5%) y bilirrubina sérica elevada (1,5%).

Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco (MedDRA) incluidas en la base de datos del ensayo ICC (correspondiente a la dosis de 100 mg (N = 204)), y que fueron notificadas como frecuentes (≥1/100 a ≤1/10) o poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) se incluyen a continuación. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático
  Frecuentes: Coagulopatía
- Trastornos del sistema nervioso
  Frecuentes: Convulsiones, Cefalea
- Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, vómitos, náuseas
Poco Frecuentes: Dolor en la zona superior del abdomen

- Trastornos renales y urinarios
  Frecuentes: Niveles aumentados de creatinina en sangre.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
  Frecuentes: Erupción, prurito
  Poco Frecuentes: Urticaria
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición
  Frecuentes: Hipopotasemia
  Poco Frecuentes: Hiperglucemia
- Trastornos vasculares
  Frecuentes: Rubor
  Poco Frecuentes: Hipertensión, sofocos
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
  Poco Frecuentes: Dolor en el lugar de la perfusión
- Trastornos hepatobiliares
  Frecuentes: Niveles aumentados de ALAT, niveles aumentados de fosfatasa alcalina en sangre, niveles aumentados de ASAT, niveles aumentados de bilirrubina en sangre, niveles aumentados de gamma-glutamiltransferasa
  Poco Frecuentes: Colestasis

6. Evaluación Económica

6.1.- Coste tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas				
	Anidulafungina Vial 100mg	**Caspofungina Vial 50mg**	**Fluconazol Vial 200mg**	**Voriconazol Vial 200mg**
Precio unitario (€) (PVL+IVA) Vial/jeringa	415	423.5	1.67	138
Posología*	100mg/24h (dosis carga 200mg)	50 mg/día (dosis carga 70mg)	400 mg/24h	200mg/12h (carga 6mg/k/12h 1día)
Coste tratamiento (10 días) (€)	4565	4405	18	3010
Coste incremental (€) (diferencial	+4547	+4387	referencia	+2992

Coste para el Hospital Universitario Reina Sofía, independientemente del PVL que cada presentación tenga

6.2.- Coste eficacia incremental (CEI)

Referencia	Variable	Medicamento comparador	NNT (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Reboli et al	Respuesta Global	Fluconazol	7 (4-25)	4.547	31.829€ (18.188-113.675)

Tendríamos que tratar a 7 pacientes con Anidulafungina para que se curara una más que con Fluconazol, y esto tiene un coste de 31.829 euros, pero es compatible con que sea de 18.188 hasta 113.675 euros.
Aplicabilidad. ¿Se tratarían estos pacientes en la realidad con fluconazol o con caspofungina? El comparador debería haber sido caspofungina, pero no disponemos de datos para tener resultados de comparación directa entre ellos. En todo caso el coste de ambas es similar, por lo que, si consideramos que en la práctica habitual no empleamos fluconazol sino caspofungina, no tendría impacto económico.

7.- AREA DE CONCLUSIONES.

- **Eficacia:** Anidulafungina ha demostrado superioridad frente a fluconazol en el tratamiento de la candidiasis invasora cuando se considera como respuesta global la curación o mejoría. Si sólo se considera como variable final la curación, sólo demuestra no inferioridad.

- **Seguridad:** No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Caspofungina no está indicada en insuficiencia hepática grave, en moderada su ficha técnica aconseja disminución de dosis a la mitad . Anidulafungina presenta mayores efectos adversos a nivel hepático, si bien esto no parece que pueda limitar su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

- Es poco probable que tenga efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo de fármacos que se metabolizan por las isoenzimas del citrocromo P450.

- **Coste:** El coste sería similar a Caspofungina (si bien es posible que MSD baje ahora el precio para Caspofungina.)

- Frente a caspofungina presenta como ventaja el hecho de poder ser empleada en pacientes con insuficiencia hepática grave sin modificación de dosis y el menor número de interacciones. Sin embargo, no posee todas las indicaciones de caspofungina:
  -Tratamiento de la candidiasis invasora en pacientes adultos.
  -Tratamiento de la aspergilosis invasora en pacientes adultos que son refractarios o intolerantes a la anfotericina B y/o itraconazol.
  -Tratamiento empírico de infecciones fúngicas presuntas (tales como *Candida* o *Aspergillus*) en pacientes adultos neutropénicos y con fiebre.

- La CFT acuerda su inclusión en el tratamiento de la candidiasis invasora en adultos no neutropénicos en dos situaciones:

  1. Paciente trasplantado con sospecha o infección por Candida
  2. Paciente séptico con fallo hepático grave
  3. Paciente séptico con disfunción hepática del injerto probada a través del incremento en la bilirrubina o trastornos de la coagulación.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1.- Ficha técnica Ecalta®. Laboratorios Bristol Myers Squibb Pharma.
2.- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Ecalta. DCI: anidulafungina. EMEA H/C/701; (Rev.1), 2007. Disponible en URL: http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm [consultado el 21-04-2008].
3.- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG et al. Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. N Eng J Med 2007; 356: 2472-82.
4.- Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying drgrees of hepatic or renal impairment. J Clin Pharmacol 2007; 47:461-470.