

FÀRMAC CASPOFUNGINA/2^a línia Aspergillosis invasiva/Candidiasis sistèmica
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
Institut Català d'Oncologia
Servei de Farmàcia ICO Duran i Reynals
9/5/2003

1.- Identificació del fàrmac:

Caspofungina (Caspofungin MSD®)

Presentacions: vial 50mg pols i vial 70mg pols

Laboratori Merck Sharp & Dohme. Us Hospitalari.

PVP: vial 50 mg-540,65€ vial 70mg 675,85€

2.- Sol·licitud:

Indicació sol·licitada:

- Tractament de 2^a línia aspergillosis invasiva en fracàs terapèutic o intolerància a amfotericina B
- Tractament candidiasis sistèmica (p.e. candidiasis hepatoesplènica) en situació de no neutropènia

3.- Descripció farmacològica:

3a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ **Espanya/EMEA**

- Tractament de l'aspergillosis invasiva en malalts adults que són refractaris o intolerants a la amfotericina B, formulacions de lípids d'amfotericina B i/o itraconazol
Resistència es defineix com progressió de la malaltia o falta de milloria després de un mínim de 7 dies d'anteriors dosis terapèutiques de teràpia antifúngica efectiva
- Candidiasis invasiva en malalt no neutropènic

➤ **FDA**

- Tractament de l'aspergillosis invasiva en malalts adults que són refractaris o intolerants a la amfotericina B, formulacions de lípids d'amfotericina B i/o itraconazol. Caspofungina no s'ha estudiat com teràpia inicial de aspergillosis invasiva
- Candididèmia i altres infeccions per Candida com abscessos intrabdominals, peritonitis i infeccions de l'espai pleural
- Candidiasis esofàgica

3b.- Mecanisme d'acció

Grup Terapèutic ATC: J02AX04. Antimicòtics ús sistèmic.

Caspofungina es un lipopèptid de la família de les equinocandines. Actua per inhibició de la síntesi de beta (1,3)-D-glucano, component essencial de la paret cel·lular de llevats i fongs filamentosos.

És el representant d'una nova família de antimicòtics.

3c.- Posologia

Dosi inicial 70mg EV i dosi continuació 50mg EV. Malalts de més de 80kg es recomana dosis de manteniment de 70mg.

La durada del tractament es basa en la resposta clínica i la mitja de durada en el assaigs clínics en aspergillosis és de 30 dies.

No es necessari ajustar dosi en insuficiència renal. Disminuir dosi a la meitat (35mg) en cas d'insuficiència hepàtica moderada (7 a 9 punts Child-Pugh). No hi ha experiència d'utilització en insuficiència hepàtica greu.

3d.- Farmacocinètica

La caspofungina presenta una unió a proteïnes del 97%, la distribució és màxima 1,5-2 dies de la dosi. La excreció és lenta amb una semivida beta d'eliminació de 9-11 hores i semivida gamma de 45 hores. El metabolisme és per degradació espontània, no és substrat de la glucoproteïna P i és mal substrat de les enzims del citocrom P450. L'eliminació renal es mínima i en canvi s'excreta per femtes el 35% de la dosi.

3e.- Interaccions

Estudis in vitro demostren que caspofungina no actua a nivell del citocrom P450. Però en estudis clínics s'ha observat interaccions d'interès:

- Ciclosporina incrementa la exposició (AUC) de caspofungina un 35% i a la vegada es va descriure una elevació de ALT i AST. Si es donen els dos fàrmacs conjuntament, s'han de monitoritzar els enzims hepàtics
- Tacrolimus veu reduïda la seva concentració en un 26% per caspofungina
- Rifampicina produeix una disminució de l'AUC de caspofungina del 60%. En la seva administració conjunta es recomanen dosis de 70mg de caspofungina.

3f.- Administració

Els vials de caspofungina s'han de reconstituir amb 10,5ml de SF, diluir amb 250ml de SF i administrar en 1 hora. No s'ha d'utilitzar sèrum glucosat, perquè és incompatible.

En malalts en restricció líquida es pot diluir la dosi en 100ml de SF.

4.- Avaluació d'eficàcia:

4.a. Eficàcia microbiològica

Caspofungina mostra bona activitat in vitro enfront *Aspergillus* spp (*A. fumigatus*, *A. flavus* i *A. terreus*), *Candida* spp (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*) i *Histoplasma* spp. La exposició d'*Aspergillus* a caspofungina resulta en lisi i mort de l'extrem apical de la hifa i dels punts de ramificació on es produeix el creixement. La estandardització dels mètodes d'estudis in vitro de aquest grup de fàrmacs encara no han estat establerts per fongs filamentosos i llevats i aquest estudis no es correlacionen amb els resultats clínics.

Caspofungina i amfotericina B han demostrat activitat antifúngica additiva o sinèrgica enfront *Aspergillus* spp. Enfront *Candida* spp. resistent a azols i amfotericina B, caspofungina ha mostrat activitat.

L'activitat enfront altres fongs és més variable. En concret *Rhizopus* spp. I *Fusarium* spp. són menys susceptibles i caspofungina és essencialment inactiva enfront *Cryptococcus neoformans*, encara que en estudis in vitro s'ha observat una potenciació de l'acció de la amfotericina enfront aquest microorganisme per l'addició de caspofungina.

4.b. Eficàcia clínica

- Aspergillosis invasiva en 2^a línia

L'eficàcia de caspofungina en aquesta indicació està basada en un estudi fase II (P019)(Maertens i cols) i en les dades addicionals d'un protocol d'ús compassiu (P024/025) i la comparació de les dades de l'estudi de Maertens i cols amb una cohort històrica (P028/029)(Hiemenz i cols).

L'estudi de Maertens i cols (P019) és multicèntric, obert, no-comparatiu que avalua l'eficàcia i seguretat de caspofungina en el tractament d'infecció per *Aspergillus* en malalts que són refractaris o intolerants a amfotericina B, formulacions lipídiques de amfotericina o azols (n=69, però n=63 inclosos en l'anàlisi d'eficàcia). En la taula es mostren les dades de resposta d'aquest estudi i també les dades de la cohort històrica (P028/029).

Grup	Resposta favorable (completa o parcial)	
	P019 (n=63)	Cohort històrica (P028/029) (n=206)
Refractaris	19/53 (35,8%)	27/188 (14,4%)
Intolerants	7/10 (70%)	8/18 (44%)
Total	26/63 (41,3%)	35/206 (17%)
Neutropènics	2/11 (18,2%)	
No neutropènics	20/43 (45,5%)	

El grau d'evidència segons Foy i cols és Categoria II.

- Candidiasis sistèmica

L'estudi pivotal d'aquesta indicació és un fase III, randomitzat, doble cec, en malalts amb candidiasis invasiva provada que són aleatoritzats a rebre caspofungina o amfotericina B deoxycolat (0,6-0,7mg/kg/dia en malalts no neutropènics o 0,7-1mg/kg/dia en malalts neutropènics)(Mora-Duarte i cols).

La *resposta favorable* es defineix com milloria/resolució de símptomes/signes i eliminació microbiològica de Candida.

	Caspofungina (n=109)	Amfotericina B (n=115)	%Diferència (IC 95%)
Total	81/109 (74,3%)	78/115 (67,8%)	7,5% (-5,4-20,3)
Candidèmia	67/92 (72,8%)	63/94 (67%)	7% (-7,0-21,1)
No neutropènics	61/78 (78%)	58/84 (69%)	
Neutropènics	6/14 (43%)	5/10 (50%)	
Neutropènics amb malaltia disseminada	4/14 (28,6%)	3/10 (30%)	
Mortalitat total	36/109 (33%)	35/115 (30,4%)	
Mortalitat atribuïble a Candida	4/109 (4%)	7/115 (6%)	

En aquest estudi les dades d'eficàcia de caspofungina en malalts neutropènics és limitada.

La NNT és 15,5.

El grau d'evidència segons Foy i cols és Categoria II.

5.- Avaluació de seguretat:

En l'estudi de Maertens i cols en aspergil·lòsis invasiva les reaccions adverses amb incidència >2%:

- febre (2,9%)
- complicacions en la via d'administració (2,9%)
- nàusees (2,9%) i vòmits (2,9%)

L'elevació d'enzims hepàtics s'ha descrit associat a l'utilització de caspofungina en 11% dels malalts tractats. També s'ha observat disminució dels nivells de potassi sèric en el 10% dels malalts.

No s'han descrit casos de nefrotoxicitat amb caspofungina.

6.- Avaluació econòmica:

6a.- Cost tractament comparat

Fàrmac	Dosi	Dosi/dia*	Cost/dia	Cost 30 dies de tractament
Amfotericina B (Fungizona®)	1mg/kg/dia EV	65mg	7,72€	231,6€
Amfotericina B lipídica (Abelcet®)	5mg/kg/dia EV	325mg	385€	11.551€
Amfotericina B liposomal (Ambisome®)	3mg/kg/dia EV	195mg	593,7€	17.811€
Itraconazol (Sporanox® i Canadiol® solució)	400mg Oral	400mg	21,74€	652€
Voriconazol (Vfend®)	EV 4mg/kg/12h Oral 200mg/12h	260mg/12h 200mg/12h	765€ 82,14€	22.945€ 2.464€ 9.292€**
Caspofungina (Caspofungin®)	50mg/dia EV	50mg	540,65€	16.219€

* calculat per un pes de 65kg , ** calculat 10 dies EV i 20 dies oral

6b.- Cost-eficàcia

▪ Aspergillosis invasiva en 2^a línia

Degut a que no hi ha estudis comparatius, no es calcula.

▪ Candidiasis sistèmica

Cost-eficàcia	Caspofungina	Amfotericina B deoxicolat	NNT	Cost per una resposta favorable
	16.219€	231,6€	15,5	247.800€

8.- Bibliografia:

- Scientific Discussion EMEA 2000. (www.emea.eu).
- FDA (www.fda.gov).
- Monografia Caspofungin®.
- Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos 2002.
- Micromedex. Healthcare Series. Monograph of Caspofungin.
- Maertens J i cols. Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B, lipid formulations or azoles. Comunicació 1103. 40th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial agents and Chemotherapy). Toronto, Canada. Setembre, 2000.
- Hiemenz i cols. Efficacy of caspofungin as salvage therapy for invasive aspergillosis compared to standard therapy in a historical cohort. Comunicació 22. ICAAC. Washington, USA. Març, 2001.
- Mora-Duarte i cols. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002; 347: 2020-9.
- Hoang A. Caspofungin acetate: an antigungal agent. Am J Health Syst Pharm 2001; 58: 1206-14

- Groll AH, Walsh TJ. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections.
- Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001; 61: 1121-9.
- Caspofungin: new preparation. A last resort in invasive aspergillosis. *Prescrire Int* 2002; 11: 142-3.