

FÀRMAC VORICONAZOL
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
Institut Català d'Oncologia
Servei de Farmàcia. ICO Duran i Reynals
17/03/04

1.- Identificació del fàrmac:

Voriconazol Vials 200mg, comprimits recoberts 200mg i 50mg
Ús Hospitalari.
Vfend®. Laboratori Pfizer
PVL: 191,21€vial 200mg, 41,07€comp 200mg

2.- Sol·licitud:

Indicació sol·licitada: Tractament aspergil·losis invasora.
Tractament infeccions greus per Candida resistent a fluconazol.
Tractament infeccions fúngiques greus per Scedosporium spp. i Fusarium spp.

La seva utilització s'inclou en la **Guia de la Infecció Fúngica en el malalt neutropènic onco-hematològic** desenvolupada pel Grup de Treball ICO

3.- Descripció farmacològica:

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

➤ **Espanya/EMEA**

Tractament aspergil·losis invasora.
Tractament infeccions greus per Candida resistent a fluconazol.
Tractament infeccions fúngiques greus per Scedosporium spp. i Fusarium spp. en malalt amb immunosupressió amb infecció que comprometi la vida del malalt

➤ **FDA**

Tractament aspergil·losis invasora.
Tractament infeccions fúngiques greus per Scedosporium spp. i Fusarium spp. en malalts amb intolerància o refractaris a altres tractaments.

3b.- Mecanisme d'acció

Antimicòtic d'ús sistèmic, derivat triazòlic. El seu mecanisme d'acció és l'inhibició de la 14-alfa-esterol desmetilasa fúngica dependent del citocrom P450.

Grup terapèutic: J02AC

Voriconazol presenta una ampli espectre d'activitat in vitro, amb activitat antifúngica en front de espècies de Candida (inclòs C. krusei resistent a fluconazol i soques resistents de C. glabrata i C. albicans) i activitat fungicida en front totes les espècies de Aspegillus estudiades. També presenta activitat fungicida in vitro en front patògens emergents, inclosos Scedosporium o Fusarium.

3c.- Posologia

VIA EV

Els tractaments amb voriconazol s'iniciaran per via EV al menys 7 dies, per després, si la situació del malalt ho permet, FER EL PAS A VIA ORAL (ja que te una molt bona biodisponibilitat 96%).

- Dosi d'atac: 6mg/kg/12h per 2 dosis
- Dosi continuació: 4mg/kg/12h

VIA ORAL

- Dosi d'atac:
 - Malalt >40kg: 400mg/12h
 - Malalt <40 kg: 200mg/12h
- Dosi continuació:
 - Malalt >40kg: 200mg/12h
 - Malalt <40 kg: 100mg/12h
- Insuficiència renal: En malalts amb ClCr < 50ml/min es produeix acumulació de l'excipient de la presentació EV de voriconazol (sulfobutil eter beta-ciclodextrina, SBECD). En aquesta situació, si el malalt té la via oral disponible, s'ha de fer el tractament per via oral. Si no tolera la via oral les alternatives són amfotericina B complexa lipídica o caspofungina.
- Insuficiència hepàtica:
 - Lleu o moderada (Child-Pugh A i B) administrar la dosi d'atac de 6mg/kg/12h per 2 dosis i continuar amb 2mg/kg/12h EV o via oral 100mg/12h si el malalt pesa >40kg i 50mg/12h si pesa <40kg
 - Greu: només utilitzar si el benefici supera el risc

3d.- Farmacocinètica

La biodisponibilitat absoluta de voriconazol és 96% i la seva absorció és ràpida (t_{max} 1-2 hores). El V_d és 4,6l/kg, que indica ampla distribució a teixits. La metabolització és a través dels isoenzims del citocrom P450: CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4.

3e.- Efectes adversos

>10%	Canvis visuals (fotofòbia, canvis colors, increment o disminució aguda visual, visió borrosa, 30%)
1-10%	Cardiovascular: taquicàrdia (3%), hipertensió (2%), hipotensió (2%), edema (1%) SNC: cefalea (3%), febre (6%), al·lucinacions (3%) Dermatològic: rash (6%), pruritus (1%) Endocrí: hipomagnesèmia (1%), hipocalèmia (2%) Gastrointestinal: dolor abdominal (2%), xerostomia (1%), vòmits (5%), diarrea (1%) Hematològics: trombocitopènia (1%) Hepàtic: alteracions proves funció hepàtica (2-4%), icterícia colestàsica (1%) Renal: insuficiència renal aguda (1%)

3f.- Interaccions

Voriconazol inhibeix CYP3A4, 2C8/9 i 2C19 i és substrat de CYP3A4, 2C8/9 i 2C19.

- Per tal d'evitar interaccions farmacològiques entre Voriconazol i altres fàrmacs, es recomana: No associar Voriconazol a cap dels següents fàrmacs: Terfenadina, Astemizol, Carbamazepina, Cisaprida, Pimozida, Quinidina, Rifampicina, Fenobarbital, Sirolimus, Alcaloides Ergotamínic, Rifabutina
- Control i ajustament de dosi en cas d'associar Voriconazol amb algun dels següents fàrmacs: Warfarina (i altres Anticoagulants), Ciclosporina, Tacròlimus, Sulfonilurees, Estatines, Benzodiazepines, Omeprazol, Alcaloides de la Vinca, Indinavir (i altres Inhibidors de la Proteasa del VIH) i Inhibidors de la Transcriptasa Inversa en infecció per VIH.
- Dosis de voriconazol en malalts amb tractament amb fenitoïna: Dosis de manteniment 5mg/kg/12h EV o via oral 400mg/12h si el malalt pesa >40kg i 200mg/12h si pesa <40kg

3g.- Contraindicacions

Voriconazol està contraindicat en malalts amb hipersensibilitat al fàrmac o als excipients. També està contraindicat l'administració conjunta amb fàrmacs que presentin interacció a nivell del CYP4A4 com Terfenadina, Astemizol, Carbamazepina, Cisaprida, Pimozida, Quinidina, Rifampicina, Fenobarbital, Sirolimus, Alcaloides Ergotamínics, Rifabutina.

3h.- Administració

VIA EV

- Infusió EV en 2h (velocitat màxima 3mg/kg/h)

- Preparació:

➤ Reconstitució: el vial 200mg de Voriconazol amb 19mL d'aigua per a injecció i agitar el vial suaument fins a obtenir una solució transparent. La solució de reconstitució tindrà una concentració final 10mg/mL (estabilitat de la solució reconstituïda: 24h en nevera i protegida del llum)

➤ Dilució: diluir els mL necessaris, segons la dosi prescrita, de la solució reconstituïda en els següents volums de sèrum fisiològic (SF):

Si dosi = 200-500mg diluir en 100mL SF

Si dosi >500mg diluir en 250mL SF

Un cop preparada la dilució de Voriconazol per la infusió, es recomana la seva utilització immediata

VIA ORAL

Administrar 1 hora abans o 1 després dels menjars.

4.- Avaluació d'eficàcia:

➤ Aspergil·losis invasora

L'assaig clínic pivotal en aquesta indicació és el de Herbrecht R i cols., randomitzat que compara voriconazol vs amfotericina B desoxicolat (1-1,5mg/kg/dia). Si el malalt desenvolupa intolerància al tractament primari, es continua el tractament amb altres fàrmacs autoritzats (amfotericina B lipídiques o itraconazol). Es considera resposta correcta les respostes completes (resolució de signes i símptomes clínics i mes del 90% de les imatges radiològiques) i les parcials (milloria clínica i resolució de mes del 50% de les imatges radiològiques).

El 45,1% dels malalts son neutropènics en les 2 branques de l'estudi.

L'objectiu principal es demostrar la no inferioritat de voriconazol en front amfotericina B en la resposta completa o parcial a les 12 setmanes. Els objectius secundaris son la demostració de la superioritat de voriconazol en front amfotericina B al final del tractament en estudi i supervivència.

	Voriconazol (n=144)	Amfotericina B (n=133)
Resposta a les 12 setmanes		
Global malalts	52,8%	31,6%
Infecció pulmonar	54,5%	34,2%
Alo-STCT	32,4%	13,3%
Neutropènics	50,8%	31,7%
No neutropènics	54,3%	31,5%
Aspergil·losis confirmada	44,8%	19,5%
Aspergil·losis probable	59,7%	37%
Resposta al final tractament en estudi	53,5%	21,8%
Supervivència a les 12 setmanes	70,8%	57,9%

La NNT es 4,7 en l'objectiu principal (resposta a les 12 setmanes) i 3,1 i 7,75 en l'objectiu secundari (resposta al final del tractament en estudi i supervivència respectivament) .

Segons Foy i cols, la categoria d'evidència de Voriconazol en Aspergillosis és: Categoria I.

➤ Infeccions greus per Candida resistent a fluconazol

L'avaluació d'eficàcia en aquesta indicació es basa en estudis no comparatius en malaltia resistent. Es presenten en la taula a continuació les dades d'aquest estudi segons situació clínica. Es considera resposta completa la resolució dels símptomes, proves radiològiques o broncoscòpia i erradicació micològica i resposta parcial com milloria de la simptomatologia y de les proves radiològiques o broncoscòpia.

Situació clínica	Resposta parcial	Resposta completa	Resposta global
Candidèmia (n=21)	7/21	3/21	10/21 (47,6%)
Candidiasis crònica disseminada (n=34)	8/34	6/34	14/34 (41,2%)

Candida glabrata i krusei van ser les espècies més prevalents en candidèmia refractària (16 i 10 respectivament). La resposta global en aquests malalts van ser 33% en candidèmia i 40% en crònica disseminada per C. glabrata i 50% en candidèmia i 50% en crònica disseminada per C. krusei.

➤ Tractament infeccions fúngiques greus per Scedosporium spp. i Fusarium spp

També en aquesta indicació l'avaluació d'eficàcia es basa en l'anàlisi conjunt d'estudis no comparatius.

En 19 de 38 malalts (50%) amb infecció disseminada per Scedosporium i immunosupressió es va observar resposta. En tots els casos la infecció estava documentada i en la majoria s'utilitzava voriconazol com 2^a línia. En 9 de 21 (43%) malalts amb infecció per Fusarium es va obtenir resposta amb el tractament amb voriconazol.

5.- Avaluació econòmica:

5a.- Cost tractament comparat dels diferents antifúngics

Fàrmac	Dosi	Dosi/Dia*	Cost/Dia	Cost Tractament 30 Dies
Amfotericina B (Fungizona®)	1mg/kg/dia	65mg	7,72 €	231,6 € (38.535 Pts)
Amfotericina B Complexe Lipídic (Abelcet®)	5mg/kg/dia	325mg	423,1 €	12.692 € (2.111.838 Pts)
Amfotericina B Liposomal (Ambisome®)	3mg/kg/dia	195mg	593,7 €	17.811 €(2.963.501 Pts)
	5mg/kg/dia	325mg	1.038,8 €	31.164 €(5.185.253 Pts)
Voriconazol (Vfend® 200mg Vial)	Dia 1: 6mg/kg/12h Posteriorment: 4mg/kg/12h	Dia 1: 780mg Posteriorment: 520mg	Dia 1: 745,72 € Posteriorment: 497,15 €	15.163 € (2.522.922 Pts)
Voriconazol (Vfend® 200mg Vial i Comp)	10 Dies IV 20 Dies OR (200mg/12h)	Dia 1: 780mg Dia 2 al 10: 520mg Dia 11 al 30: 400mg	Dia 1: 745,72 € Dia 2 al 10: 497,15 € Dia 11 al 30: 82,15 €	6.863 € (1.141.919 Pts)
Itraconazol (Canadiol® i Sporanox®)	200mg/12h	400mg	21,74 €	652 € (108.510 Pts)

10mg/mL Solució 150mL)				
Itraconazol (Canadiol® 10mg/mL Amp 25mL i Solució)	Dia 1 i 2: 200mg/12h Dia 3 al 14: 200mg/dia Dia 15 al 30 OR (200mg/12h)	Dia 1 i 2: 400mg Dia 3 al 14: 200mg Dia 15 al 30: 400mg	Dia 1 i 2: 200 € Dia 3 al 14: 100 € Dia 15 al 30: 21,74 €	1.948 € (324.093 Pts)
Caspofungina (Cancidas® Vial 70 i 50mg)	Dia 1: 70mg/dia Posteriorment: 50mg/dia	Dia 1: 70mg Posteriorment: 50mg	Dia 1: 675,85 € Posteriorment: 540,65 €	16.355 € (2.721.193 Pts)

Cost calculat segons PVP (IVA Inclòs). S'han considerat els mg de fàrmac no utilitzats.

*Calculat per pacient amb pes de 65kg

Cost comparat per tractament complet (30 dies) segons PVL (€)			
Voriconazol	Amfotericina B Escenaris	Cost diferencial	Increment
6.863€	Desoxicolat total tractament (A) 231,6€	6.631€	2863%
6.863€	Lipidica total tractament (B) 12.692€	-5.829€	-46%
6.863€	Desoxicolat 10dies + lipidica 20 dies (C) 8.539€	-1.676€	-19%

5b.- Cost-eficàcia

➤ Aspergillosis invasora

Tenint en compte el preu PVL del medicament i aplicant la NNT, tal com s'obté en el resultat global de l'assaig clínic, el cost-eficàcia en el tractament és:

Cost per un pacient més amb:	Cost diferencial Voriconazol- Amfotericina B 30 dies	NNT	Cost-eficàcia
Resposta a les 12 setmanes	Escenari A 6631€	4,7	Escenari A 31.166€
	Escenari B -5829€		Escenari B -27.396€
	Escenari C -1676		Escenari C -7.877€

➤ Infecció per Candida resistent i Infeccions fúngiques greus per Scedosporium spp. i Fusarium spp

No es calcula al no disposar AC comparatius.

6.- Conclusions:

6a.- Condicions d'utilització a l'ICO

Les condicions d'utilització son les descrites a la Guia de la Infecció Fúngica desenvolupada pel Grup de Treball (document annex).

7.- Bibliografia:

- Informe EMEA 2003.
- Fitxa tècnica de Vfend®.
- Micromedex drug-dex, drug consults 2004.

- Herbrecht R i cols. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
- Perfect JR i cols. Voriconazole treatment for less-common, emerging or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1122-31.
- Denning DW i cols. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563-71.
- Hoffman H, Rathbun R. Revision de la seguridad y la eficacia de voriconazol. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 409-30.
- White i cols. Amphotericin B colloidal dispersion vs. Amphotericin B as therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 635-42
- Ellis i cols. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1406-12.
- Denning i cols. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 1147-201.