

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ANIDULAFUNGIN ATC JO2AX06  
(ECALTA®)**

**Presentata da** *Dr. Demetrio Vidili Responsabile U.O. Rianimazione Ospedale SS. Annunziata - Sassari*

**In data** *agosto 2010*

**Per le seguenti motivazioni:**

*Trattamento delle candidiasi invasive in pazienti adulti non neutropenici*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

La *Candida* spp è la causa più comune di infezioni fungine invasive, che sono notevolmente aumentate negli ultimi anni come conseguenza del progresso in medicina. Infatti i fattori di rischio più comuni sono costituiti dall'uso di antibiotici ad ampio spettro, uso di cateteri venosi centrali, la nutrizione parenterale, la neutropenia, le terapie immunosoppressive (glucocorticoidi, antitumorali, immunomodulatori), uso di protesi impiantabili.

La candidemia è la quarta causa di infezioni nosocomiali del sangue negli USA e nella maggior parte dei paesi sviluppati.

La mortalità da candidiasi invasiva è stata stimata pari al 47% mentre secondo altri dati la mortalità è stimata intorno al 15-25%.

**2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Le linee guida IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) consigliano, come prima scelta nel trattamento dei pazienti non neutropenici, il fluconazolo (800 mg/die la dose di carico, 400 mg/die i giorni successivi) oppure un'echinocandina (capsofungina: dose di carico 70 mg quindi 50 mg/die; micafungin: 100 mg/die; anidulafungin: dose di carico 200 mg, quindi 100 mg/die). In alternativa può essere utilizzata l'amfotericina B (0,5-1 mg/kg/die) o amfotericina liposomiale (3-5 mg/kg/die), in caso di intolleranza o mancata disponibilità degli altri antifungini.

Anche il voriconazolo alla dose di 400 mg (6 mg/kg) due volte al giorno per due dosi e quindi 200 mg (3 mg/kg) due volte al giorno per le dosi successive, è efficace nel trattamento della candidemia, ma non ha grossi vantaggi rispetto al fluconazolo. Il passaggio alla terapia orale con voriconazolo è raccomandato per casi selezionati di candidiasi da *Candida krusei* o *C. glabrata* voriconazolo-sensibile (BIII). Per i pazienti con malattia moderatamente severa o severa o per quelli già trattati di recente con un azolo, è da preferire l'uso di un'echinocandina (grado raccomandazione A-III); il fluconazolo è raccomandato nei pazienti con malattia meno grave e che non sono stati trattati di recente con un azolo (grado raccomandazione A-III).

Nei pazienti con infezione da *Candida glabrata* viene consigliata un'echinocandina (grado raccomandazione B-III). La terapia deve essere proseguita per almeno due settimane dopo la prima coltura ematica negativa e la scomparsa dei sintomi attribuibili alla candidemia.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni

Trattamento delle candidiasi invasive in pazienti adulti non neutropenici.

ECALTA è stato studiato principalmente in pazienti con candidemia e solo in un numero limitato di pazienti con infezioni da *Candida* profonde dei tessuti o associate alla formazione di ascessi.

#### Somministrazione

Per via endovenosa; il 1° giorno di trattamento deve essere somministrata una singola dose da carico da 200 mg, successivamente seguita da 100 mg al giorno. La terapia deve proseguire per almeno 14 giorni dopo l'ultima coltura positiva.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

La sicurezza e l'efficacia di anidulafungina sono state valutate in uno studio clinico registrativo di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, condotto in diversi paesi in pazienti principalmente non neutropenici, con candidemia e in un numero limitato di pazienti con infezioni profonde da *Candida* localizzate ai tessuti o associate alla formazione di ascessi. I pazienti con endocardite, osteomielite o meningite da *Candida*, o quelli con infezioni da *C. krusei*, sono stati appositamente esclusi dallo studio]. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere anidulafungina (200 mg come dose da carico per via endovenosa seguiti da 100 mg al giorno per via endovenosa) o fluconazolo (800 mg come dose da carico per via endovenosa seguiti da 400 mg al giorno) e sono stati stratificati con la scala APACHE II ( $\leq 20$  e  $> 20$ ) ed in base alla presenza o assenza di neutropenia. Il trattamento è stato somministrato per almeno 14 giorni e per non oltre 42 giorni. Ai pazienti di entrambi i bracci di trattamento è stato consentito di passare a fluconazolo per via orale dopo almeno 10 giorni di terapia endovenosa, a condizione che fossero in grado di tollerare il trattamento per via orale e che fossero senza febbre per almeno 24 ore e che le emocolture più recenti fossero negative per *Candida* spp.

I pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco in studio e che presentavano una coltura positiva per *Candida* spp. da un sito normalmente sterile prima dell'arruolamento nello studio sono stati inclusi nella popolazione Intent-to-treat modificata (MITT). Nell'analisi di efficacia primaria (risposta globale alla fine della terapia endovenosa nelle popolazioni MITT anidulafungina è stata confrontata a fluconazolo in un confronto statistico pre-definito a due fasi (non inferiorità seguita da superiorità). Una risposta globale positiva richiedeva il miglioramento clinico e l'eradicazione microbiologica. I pazienti sono stati seguiti per sei settimane oltre il completamento di tutta la terapia.

Duecentocinquantasei pazienti, di età compresa tra 16 e 91 anni, sono stati randomizzati al trattamento ed hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio. Le specie più frequentemente isolate alla visita basale sono state *C. albicans* (63,8 % anidulafungina, 59,3 % fluconazolo), seguita da *C. glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) e *C. tropicalis* (11,8 %, 9,3 %), con rispettivamente 20, 13 e 15 ceppi delle ultime 3 specie nel gruppo anidulafungina. La maggior parte dei pazienti ha riportato un punteggio  $\leq 20$  della scala APACHE II e un numero molto esiguo di pazienti era neutropenico.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Dei 261 pazienti randomizzati al trattamento, 256 hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio; 174 (68%) sono stati seguiti per 6 settimane oltre il completamento di tutta la terapia. I pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco e che presentavano una coltura positiva per *Candida* spp da un sito normalmente sterile prima dell'arruolamento (n=245) sono stati inclusi nella popolazione "intention to treat" modificata (MITT). L'endpoint primario, rappresentato dalla risposta globale (miglioramento clinico ed eradicazione microbiologica) al termine della terapia endovenosa nella popolazione MITT, è stato raggiunto dal 75,6% (96/127) nel gruppo anidulafungina e dal 60,2% (71/118) nel gruppo fluconazolo; la differenza, pari al 15%, rientrava nei limiti del 20% predefiniti per affermare la "non-inferiorità"<sup>5,6</sup>. Al follow up, la risposta globale al trattamento è scesa, rispettivamente, al 64,6% e 49,2% alla 2<sup>a</sup> settimana e al 55,9% e 44,1% alla 6<sup>a</sup> settimana. I tassi di mortalità globale al termine del trattamento antimicotico non sono risultati statisticamente differenti tra i due gruppi [22,8% (29/127) vs. 31,4% (37/118)].

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Esiste solo uno studio di confronto vs il fluconazolo, verso cui è risultata maggiormente efficace.

Una metanalisi sull'efficacia dei trattamenti antifungini nelle candidiasi invasive, condotta con la tecnica del *mixed treatment comparison*, ha preso in considerazione 11 RCT che hanno coinvolto 965 pazienti. Gli autori concludono che l'efficacia degli azoli e delle echinocandine è simile, così come il profilo di sicurezza; evidenziano inoltre una maggior tossicità dell'amfotericina B.

Una review sull'efficacia delle echinocandine ha evidenziato una maggior efficacia microbiologica dell'anidulafungin rispetto al fluconazolo, e la maggiore tossicità dell'amfotericina B.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Diversamente da fluconazolo, anidulafungina non è metabolizzata a livello epatico, viene degradata chimicamente ad un peptide ad anello aperto, privo di attività antimicotica, che viene successivamente convertito in composti peptidici ed eliminato attraverso la bile e le feci. Inoltre rispetto al fluconazolo non sono note al momento interazioni con altri farmaci, le altre due echinocandine (caspofungin e micofungin) interagiscono con gli immunosoppressori.

Il farmaco rappresenta un'opzione terapeutica nei pazienti con infezioni resistenti al fluconazolo o che non possono assumerlo per effetti collaterali o interazioni con altre terapie concomitanti.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSE MEDIA	COSTO/UT	COSTO PER SETTIMANA DI TERAPIA
Andulafungin fl 100 mg	200 mg il primo giorno, poi 100 mg/die	€ 322,10*	€ 2.576,80
Fluconazolo fl 400 mg	800 mg/die prime due dosi, poi 400 mg/die	€ 20,11**	€ 160,88

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

PRINCIPIO ATTIVO	DOSE MEDIA	COSTO/UT	COSTO PER SETTIMANA DI TERAPIA
Voriconazolo fl 200 mg	6mg/kg bid nel giorno 1-2 e 3 mg/kg bid nei giorni successivi	€ 112,41*	€ 2.023,38
Voriconazolo cp 200 mf	200 mg bid	€ 37,77*	€ 528,77
Amfotericina B fl 50 mg	0,25-1,5mg/kg al giorno	€ 5,5**	€ 77,00
Amfotericina B liposomiale fl 50 mg	da 1 mg/kg a 3 mg/kg al giorno	€ 148, 28182*	€ 4.151,89
Amfotericina B complessi lipidici fl 100 mg	5mg/kg al giorno	€ 86,156*	€ 2.412,37
Micafungin fl 100 mg	100 mg/die	€ 365,51*	€ 2.558,57
Caspofungin fl	70 mg primo giorno, poi 50 mg/die	€ 510,31/fl 70 mg* € 401,19/fl 50 mg*	€ 2.917,45

\* Prezzo massimo di cessione al SSN come comunicato da aziende fornitrici

\*\* Prezzi al 50% IVA esclusa Farnadati novembre 2010

Costi per paziente di 70Kg

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**  
☐ proposta di inserimento **non accolta**  
☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### 9. MOTIVAZIONI

Eaclusivamente nelle candidiosi invasive non responsive, microbiologicamente o clinicamente, al fluconazolo o in pazienti con compromissione epatica o renale.

**10. BIBLIOGRAFIA**

1. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America – Marzo 2009
2. European medicines Agency. CHMP European Public Assessment Report (EPAR). *Ecalta*. Scientific Discussion
3. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
4. Reboli AC et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *New Engl J Med* 2007; 24:2472-82
5. Mills EJ, Perri D, Cooper C et al. Antifungal treatment for invasive Candida infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2009; 8:23
6. A. Glockner, A. Steinbach, JJ Vehreschild and O. A. Cornely - Treatment of invasive candidiasis with echinocandins - *Mycoses* [Mycoses], ISSN: 1439-0507, 2009 Nov; Vol. 52 (6), pp. 476-86; PMID: 19076282
7. Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L, Paul M, - -Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. - *Mayo Clinic Proceedings*. Mayo Clinic [Mayo Clin Proc], ISSN: 1942-5546, 2008 Sep; Vol. 83 (9), pp. 1011-21; PMID: 18775201