

CASPOFUNGINA

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 09/12/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Caspofungina

Indicación clínica solicitada: Las aprobadas en ficha técnica

Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez, Miguel Isidoro García

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Comisión de Infecciones y política antibiótica

Justificación de la solicitud: No consta

Fecha recepción de la solicitud: 6-04-2009

Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Caspofungina

Nombre comercial: Cancidas®

Laboratorio: MSD

Grupo terapéutico. Denominación: Antimicóticos vía sistémica Código ATC: J02AX

Vía de administración: Perfusión Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
70 mg vial	1	842047		466,71 €
50 mg vial	1	719849		593,64 €

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA¹.

4.1 Mecanismo de acción.

La caspofungina pertenece a un grupo de sustancias conocidas como equinocandinas, caracterizadas químicamente como lipopéptidos. El acetato de caspofungina inhibe la síntesis del beta (1,3)-D-glucano, un componente esencial de la pared celular de muchas levaduras y hongos filamentosos. El beta (1,3)-D-glucano no está presente en las células de los mamíferos. La caspofungina ejerce un efecto fungicida y presenta un amplio espectro antifúngico, siendo activo sobre diversas especies de *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* y *A. terreus*), *Candida* (*C. albicans*, *C. dublinensis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lipolytica*, *C. lusitanae* y *C. parapsilosis*) e *Histoplasma* (*H. capsulatum*, etc), incluyendo cepas resistentes a anfotericina, fluconazol y flucitosina. Es más activa frente a *C. glabrata* y *C. krusei* que los azoles y la anfotericina B.

La caspofungina carece de resistencia cruzada con otros antifúngicos usados en clínica actualmente. Produce un efecto postantifúngico prolongado, provocando un importante deterioro de las zonas de crecimiento hifal en *Aspergillus* y otros hongos susceptibles.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA:

- Tratamiento de la candidiasis invasora en pacientes adultos (febrero 2003) o pediátricos (noviembre 2008).
- Tratamiento de la aspergilosis invasora en pacientes adultos (abril 2002) o pediátricos (noviembre 2008) que son refractarios o intolerantes a la anfotericina B, formulaciones de lípidos de anfotericina B y/o itraconazol. La resistencia se define como la progresión de la enfermedad o la falta de mejoría después de un mínimo de 7 días de anteriores dosis terapéuticas de terapia antifúngica efectiva.
- Tratamiento empírico de infecciones fúngicas presuntas (tales como *Candida* o *Aspergillus*) en pacientes adultos (mayo 2004) o pediátricos (noviembre 2008) neutropénicos y con fiebre.

FDA²:

Tratamiento de infecciones fúngicas documentadas (candidiasis invasiva- enero 2003, candidiasis esofágica- septiembre 2002, aspergilosis invasiva –enero 2001 y como terapia empírica en infecciones fúngicas invasivas en pacientes neutropénicos febriles –septiembre 2004. En pediatría julio 2008.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Se debe administrar una sola dosis de carga de 70 mg en el día 1, seguida de 50 mg diarios posteriormente. En pacientes que pesen más de 80 Kg, después de la dosis de carga inicial de 70 mg, se recomienda 70 mg diarios.

En los pacientes pediátricos (de 12 meses a 17 años), la dosificación se deberá basar en la superficie corporal del paciente. En todas las indicaciones, se debe administrar una dosis de carga única de 70 mg/m² (sin superar una dosis real de 70 mg) el día 1, seguida de 50 mg/m² al día a partir de ese momento (sin superar una dosis real de 70 mg al día). Si la dosis de 50 mg/m² se tolera bien pero no ofrece una respuesta clínica suficiente, la dosis diaria se puede aumentar hasta 70 mg/m² (sin superar una dosis real diaria de 70 mg). La eficacia y la seguridad no se han estudiado suficientemente en ensayos clínicos que incluyan a recién nacidos y lactantes menores de 12 meses. Se aconseja precaución al tratar este grupo de edad. Datos limitados sugieren que puede considerarse el uso a una dosis de 25 mg/m² al día en recién nacidos y lactantes (menores de 3 meses) y a una dosis de 50 mg/m² al día en niños de corta edad (de 3 a 11 meses)

Después de la reconstitución y dilución, la solución se debe administrar por perfusión intravenosa lenta durante 1 hora aproximadamente. No debe mezclarse ni perfundirse junto con otros medicamentos, ya que no se dispone de datos sobre la compatibilidad con otras sustancias, aditivos o especialidades farmacéuticas intravenosas. No es estable en diluyentes que contengan glucosa.

4.4 Farmacocinética.

Farmacocinética no lineal. Presenta una elevada unión a albúmina y distribución a los tejidos, que es máxima a los 1,5 – 2 días. En su metabolismo no interviene el citocromo P450, siendo las principales vías de metabolización la hidrólisis de péptidos y la N-acetilación. La excreción o biotransformación durante las 30 primeras horas es escasa, presentando una semivida de eliminación de 12 a 15 días. Se elimina escasamente por orina.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Fluconazol	Anfotericina B liposomal	Voriconazol
Presentación	100 mg cap 100 mg vial	50 mg vial	200 mg comp. 200 mg vial
Indicaciones	Candidiasis Dermatomitosis, criptococosis coccidiomicosis, paracoccidiomicosis, esporotricosis e	Micosis sistémicas graves Tratamiento empírico en neutropénicos Leishmaniasis	Aspergilosis invasiva Candidemia no neutropénica Candidiasis invasivas Infecc graves por <i>Fusarium</i> <i>spp</i> y <i>Scedosporium spp</i>

	histoplasmosis		
Características diferenciales	Vía oral e iv Ajuste de dosis en IR	IH ajuste en moderada, en grave no recomendada	

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone de los informes EPAR³ de la EMEA y del CDER de la FDA. Para la indicación de aspergilosis se dispone del ensayo pivotal⁴ que es un estudio no comparativo, además de los datos de una revisión histórica de una cohorte retrospectiva de 206 pacientes, que el laboratorio fabricante presentó a la EMEA como datos de apoyo. En la indicación de candidiasis invasiva disponemos de un ensayo comparativo frente a anfotericina B convencional⁵ y en tratamiento empírico de la neutropenia febril uno frente a anfotericina B liposomal⁶. Para su extensión de indicación en pacientes pediátricos la EMEA recibió dos ensayos de eficacia/seguridad⁷ (uno de ellos no publicado), más referencias de otros estudios en neonatos.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Aspergilosis

Tabla 1. Maertens J. et al CID 2004:39⁴

Estudio de eficacia y seguridad de caspofungina en pacientes con aspergilosis invasiva (AI) confirmada o probable, tras fallo o intolerancia a terapia antifúngica previa
-Nº de pacientes: 90
-Diseño: Estudio abierto, no comparativo y multicéntrico.
-Tratamiento grupo activo: Caspofungina 70 mg en infusión intravenosa de 1 hora el primer día, seguido de 50 mg en los días sucesivos.
-Criterios de inclusión: Pacientes con AI probada o probable y refractarios o intolerantes a la terapia estándar.
-Criterios de exclusión: Reacciones alérgicas a equinocandinas, tratamiento activo con rifampicina, ritonavir, o ciclosporina A. Hemoglobina inferior a 8 g/dL, recuento de plaquetas inferior a 25.000, bilirrubina o fosfatasa alcalina tres veces el límite normal superior (LNS), transaminasas 5 veces el LNS o tiempo de protrombina mayores que el LNS.
-Pérdidas: 7
-Tipo de análisis: primario ITT modificado (MITT) y secundario por pacientes evaluables (EP).

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (83)**	IC 95%
Resultado principal: respuesta favorable a caspofungina (total o parcial) en MITT	Total: 37 (44,6%) Completa: 4 (5%) Parcial: 33 (40%)	33,7-55,9

Tabla 2. Historical control Aspergillus study (P028/029)

Revisión de historias de pacientes con AI desde 1995 hasta 1998
-Nº de pacientes: 206
-Diseño: Estudio retrospectivo multicéntrico
-Tratamiento grupo activo: Caspofungina 70 mg en infusión intravenosa de 1 hora el primer día, seguido de 50 mg en los días sucesivos.
-Criterios de inclusión: Pacientes con AI probada o probable y refractarios o intolerantes a la terapia estándar.
-Pérdidas: 5

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (83)**	IC 95%
Resultado principal: respuesta favorable a caspofungina (total o parcial)	Total: 35 (17%) Completa: 14 (6,80%) Parcial: 21 (10,34%)	

Candidiasis

Tabla 3. Mora-Duarte J. et al. N Engl J Med, 2002; 347(25)⁵

Estudio de no inferioridad de caspofungina frente a anfotericina B convencional para el tratamiento de candidiasis invasiva.

-Nº de pacientes: 239
-Diseño: Estudio randomizado, comparativo, doble ciego.
-Tratamiento grupo control: Anfotericina B convencional a 0,6-0,7 mg/Kg/día en pacientes no neutropénicos y en neutropénicos a 0,7-1,0 mg/Kg/día.
-Tratamiento grupo activo: Caspofungina 70 mg en infusión intravenosa de 1 hora el primer día, seguido de 50 mg en los días sucesivos.
-Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con al menos un cultivo positivo de candida en sangre o cualquier otra localización anatómica estéril. Fiebre, hipotermia clínicamente significativa, hipotensión, o signos de inflamación en el lugar de la infección por cándida.
-Criterios de exclusión: Cultivos positivos en orina, esputo, lavado broncoalveolar, orofaríngeo o esofágico. Pacientes con endocarditis, osteomielitis o meningitis y aquellos que recibieron terapia antifúngica previa por más de dos días, rifampicina, ritonavir, o ciclosporina A.
-Pérdidas: 15
-Tipo de análisis: MITT , valor delta:20

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (109)**	Trat control N (115)**	RAR	p	NNT
Resultado principal: respuesta favorable al final de la terapia IV.	80 (73,4%)	71 (61,7%)	11,7% (-0,5 ; 23,8)		9 (5 ; 200)
Resultados secundarios: -Respuesta favorable a los 10 días de terapia IV	66 (88%)	64 (85,3%)	4,9% (-8 ; 17,8)		21 (6 ; -13)
Resultados por subgrupos: -Respuesta favorable en pacientes neutropénicos (<500 cels/ μ L)	7/14 (50%)	4/10 (40%)	10% (-30,1 ; 50,1)		11 (2 ; -4)
- Respuesta favorable en pacientes no neutropénicos	73/95(76,6%)	67/105(61,7%)	13% (-0,5 ; 25,5)		

Neutropenia febril

Tabla 4. Walsh et al. N Engl J Med, 2004; 351: 1445-7⁶.

Breve descripción: Estudio de no inferioridad de caspofungina frente a anfotericina B liposomal para el tratamiento empírico de la neutropenia febril.

-Nº de pacientes: 1123
-Diseño: Estudio randomizado, comparativo, doble ciego.
-Tratamiento grupo control: Anfotericina B liposomal 3 mg/Kg/día
-Tratamiento grupo activo: Caspofungina 70 mg en infusión intravenosa de 1 hora el primer día, seguido de 50 mg en los días sucesivos. La duración era hasta las 72 horas de haber finalizado la neutropenia, con una duración máxima de 28 días.
-Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 16 años que habían recibido quimioterapia para el tratamiento del cáncer o se les había realizado un trasplante de médula ósea., con fiebre persistente a pesar del tratamiento antibiótico y neutropenia.
-Criterios de exclusión: Mal manejo de infección bacteriana, infección fúngica invasiva documentada, Karnofsky <30 tratamiento activo con rifampicina, ritonavir, o ciclosporina A. Hemoglobina inferior a 8 g/dL, recuento de plaquetas inferior a 25.000, bilirrubina o fosfatasa alcalina tres veces superiores a los límites normales, transaminasas 5 veces superiores a los límites normales.
Resultado principal: Respuesta global favorable, que era una variable compuesta por 5 ítems: Éxito en el tratamiento de la infección fúngica de base, ausencia de infecciones micóticas interrecurrentes hasta 7 días después de finalizado el tratamiento, supervivencia 7 días tras finalizado el tratamiento, ausencia de interrupción de tratamiento por intolerancia o ineficacia y resolución de fiebre durante el período de neutropenia.
-Pérdidas: 28
-Tipo de análisis: MITT valor delta:10

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (556)**	Trat control N (539)**	Intervalo de confianza (%)	p	NNT
Resultado principal: respuesta global favorable	190 (33,9%)	181 (33,7%)	0,2 (-5,6 a 6)		9 (5 ; 200)
- Éxito en el tratamiento de la infección fúngica de base	14/27 (51,9%)	7/27 (25,9%)	25,9 (-0,9 a 51)	0,04	
- Ausencia de infecciones micóticas interrecurrentes hasta 7 días tras finalizar tto.	527 (94,8%)	515 (95,5%)	-0,8 (-3,3 a 1,8)	0,56	
- supervivencia 7 días tras finalizado el tratamiento	515 (92,6%)	481 (89,2%)	3,4 (0,0 a 6,8)	0,05	
- ausencia de interrupción de tratamiento	499 (89,7%)	461 (85,5%)	4,2 (0,3 a 8,1)	0,03	
- resolución de fiebre	229 (41,2%)	223 (41,4%)	-0,2 (-6,0 a 5,6)	0,95	

Pediatría

Se realizaron dos estudios sobre seguridad/eficacia que incluyeron a 131 pacientes. El objetivo de los dos estudios era extrapolar los datos de la población adulta a los de la población pediátrica. El primero⁷ era un estudio abierto no comparativo de caspofungina, a dosis de 50 mg/m² diarios, previa dosis de carga de 70 mg/m², en el tratamiento de infecciones documentadas de *Candida* o *Aspergillus* en niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 6 meses y los 17 años en los que previamente había fallado alguna terapia antifúngica. Se vió que la eficacia era similar a la encontrada en adultos: en el 50% de los casos de aspergilosis invasiva y en el 75% de los de candidiasis invasiva. El otro estudio mostró la eficacia de caspofungina, en régimen igual al anterior, comparada con Anfotericina B liposomal, en el tratamiento empírico de pacientes con neutropenia febril.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Aspergilosis:

Maertens J. et al CID 2004:39:

Se trata de un estudio no comparativo, no ciego y no aleatorizado realizado sobre un número reducido de pacientes. A pesar de estas limitaciones, hay que tener en cuenta que la aspergilosis invasiva es una patología con una alta mortalidad y con escasas alternativas terapéuticas, así mismo también hay que contar con que los pacientes eran refractarios o intolerantes a terapias anteriores.

Historical control Aspergillus study (P028/029):

Se trata de un estudio retrospectivo (no publicado) que recoge 206 pacientes en condiciones similares a los del estudio anterior. Los resultados obtenidos vienen a confirmar los expuestos por el estudio anterior.

Candidiasis:

Mora-Duarte J. et al. N Engl J Med, Vol 347, No.25:

Es un ensayo aleatorizado, doble ciego y comparativo de no inferioridad frente a anfotericina B convencional, lo que le resta utilidad práctica ya que estándar de uso actualmente son las formulaciones lipídicas de la misma (muchos pacientes abandonaron tratamiento en el grupo de la anfotericina convencional, que es más tóxica que las formulaciones lipídicas). El análisis estadístico se realizó por MITT. El delta escogido 20% es demasiado amplio para los agentes antiinfecciosos. Se pretendió mostrar la mayor eficacia de caspofungina en el subgrupo de pacientes neutropénicos, aunque el reducido número de los mismos (sólo 24 pacientes) impidió realizar un análisis estadístico de dicho subgrupo.

Neutropenia febril:

Walsh et al. N Engl J Med, 2004; 351: 1445-7:

Ensayo aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad frente a anfotericina B liposomal a dosis habituales. Se consideró una variable principal compuesta a su vez por otras 5 variables, este hecho ha sido criticado ya que debería haberse usado como variable la respuesta global al tratamiento, debido a que estos 5 puntos no reflejan el éxito del tratamiento. La suma de pacientes neutropénicos con candidiasis invasiva entre el ensayo anterior y el presente fue de 26 pacientes con caspofungina y 22 con anfotericina B liposomal (48 en total), siendo las respuestas globales del 58% (15/26) y del 41% (9/22) respectivamente. Cuando se aprobó la indicación de aspergilosis se hizo sólo en pacientes no neutropénicos, ya que el grupo de neutropénicos era demasiado pequeño, al aceptar la indicación de terapia empírica se extrapolaron los resultados a la terapia dirigida incluyendo también los neutropénicos en ella.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

IDSA^{8,9}: En la mayoría de los pacientes se recomienda el voriconazol como tratamiento primario de la aspergilosis invasiva (grado de recomendación A-1). Anfotericina B liposomal sería un tratamiento alternativo primario en algunos pacientes A-1). Caspofungina sería una alternativa en caso de resistencia a voriconazol (B-II).

En el tratamiento de la candidemia:

~ Candidemia en pacientes no neutropénicos

Elección: Fluconazol o equinocandina (caspofungina o micafungina o anidulafungina) en la mayoría de los pacientes adultos (nivel de evidencia A1).

Equinocandina en pacientes con enfermedad moderada a severa o pacientes con exposición reciente a azoles (A-III).

Fluconazol se recomienda pacientes con menor gravedad y no expuestos a azoles (A-III).

Cambio de equinocandina a fluconazol en pacientes con aislados susceptibles a fluconazol (e.j., *Candida albicans*) y que sean clínicamente estables (A-II).

Infección por *Candida glabrata*, se recomienda una equinocandina (B-III).

Infección por *Candida parapsilosis*, se recomienda tratamiento con fluconazol (B-III).

Anfotericina B deoxicolato o anfotericina lipídica son alternativas si hay intolerancia o limitada disponibilidad de otros antifúngicos (A-I).

Voriconazol es efectivo para candidemia (A-I), pero ofrece pequeña ventaja sobre fluconazol y se recomienda en caso de paso a la vía oral en casos seleccionados de candidiasis debida a *Candida krusei* o *C. glabrata* susceptible a voriconazol (B-III).

~ Candidemia en pacientes neutropénicos

Elección: Equinocandina (caspofungina/micafungina [AII] o anidulafungina [A-III]) o anfotericina lipídica en la mayoría de los pacientes.

Pacientes de menor gravedad y sin exposición reciente a azoles una alternativa es el fluconazol (B-III)

Infección por *C. glabrata* se prefiere una equinocandina (B-III). Anfotericina B lipídica es una alternativa (B-III)

Infecciones debidas a *C. parapsilosis*: fluconazol o anfotericina B lipídica se prefiere como terapia inicial (B-III).

Infecciones debidas a *C. krusei*: *equinocandina*, anfotericina B lipídica, o voriconazol es recomendable (B-III).

-Evaluaciones previas por organismos independientes

Prescribir^{10, 11}; En aspergilosis, pese a los pocos datos existentes, caspofungina es una opción aceptable cuando el tratamiento estándar no es efectivo o se tolera mal. En candidiasis no ha demostrado ventajas frente a las alternativas existentes en pacientes sin neutropenia.

DTB: caspofungina parece mejor tolerada que anfotericina B, aunque hay poca evidencia para justificar su uso, excepto posiblemente como segunda línea en candidiasis invasiva.

-Protocolos

Hospital Son Dureta^{12,13}, Aspergilosis: Voriconazol es el tratamiento de elección, ha demostrado su superioridad frente a anfotericina B convencional en cuanto a mayor respuesta, menor mortalidad y menor tasa de efectos adversos. En caso de aspergilosis refractaria se recomienda cambiar a caspofungina. Si la infección está producida por *A. terreus*, dada su CMI elevada a anfotericina, se recomienda el uso de caspofungina. En el tratamiento de candidemias en el paciente estable hemodinámicamente sin uso reciente de azoles y sin colonización/infección conocida por *C.krusei* ó *C.glabrata*, sería de elección fluconazol, sino cumple estos supuestos, anfotericina liposomal (inestable con infección por *C. parapsilopsi*, función renal normal, o no tratamiento con fármacos nefrotóxicos o IR en hemodiálisis), o caspofungina en pacientes con IR.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son:
-Hematológicos y linfáticos: Descenso de la hemoglobina, del hematocrito y del recuento leucocitario.

- Metabolismo: Hipocalcemia.
- Sistema nervioso: Cefalea.
- Vasculares: Flebitis.
- Respiratorios: Disnea.
- Gastrointestinales: Náuseas, diarrea y vómitos.
- Hepatobiliares: Elevación de las enzimas hepáticas.
- Piel y tejido subcutáneo: Rash, prurito, eritema e hiperhidrosis.
- Musculoesqueléticos: Artralgias.
- Generales y en el lugar de inyección: Pirexia, escalofríos y prurito en el lugar de inyección.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones:

- Pediatría*: En pacientes pediátricos el ajuste de dosis debe hacerse en función de la superficie corporal a razón de 70 mg/m² la dosis de carga y de 50 mg/m² las dosis posteriores.
- Geriatría*: No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos
- Insuficiencia renal*: no se requiere ajuste de dosis.
- Insuficiencia hepática* moderada (7 a 9 puntos en la escala de Child-Pugh) se recomienda, después de la dosis de carga inicial de 70 mg, una dosis diaria de 35 mg. No hay experiencia clínica en adultos con insuficiencia hepática grave ni en pacientes pediátricos con cualquier grado de insuficiencia hepática.
- Embarazo*: No debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre superen claramente a los riesgos potenciales para el feto.
- Lactancia*: Es excretado en la leche de mujeres lactantes.

Contraindicaciones:

En pacientes alérgicos al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Interacciones:

- Caspofungina no es sustrato de la P-glicoproteína y es mal sustrato de las enzimas del citocromo CYP 450.
- En dos estudios realizados se vio que el uso concomitante de ciclosporina A y caspofungina, aumento un 35% el AUC de caspofungina. También se vio una elevación transitoria de ALT y AST 3 veces superior a los valores normales. Éstas cifras volvieron a los valores normales al suspender uno de los tratamientos. Debido a esto y a la ausencia de datos el uso concomitante de ambos fármacos debe ser limitado.
- Caspofungina redujo la concentración mínima de tacrólimo en un 26%. Se recomienda monitorizar niveles de tacrólimo y ajustar su dosis si se usan ambos fármacos concomitantemente.
- Rifampicina aumento un 60% el AUC y un 170% la C_{min} de caspofungina el primer día. A las dos semanas los cambios sobre el AUC no fueron significativos pero los niveles mínimos fueron un 30% más bajos que en los sujetos que sólo recibieron caspofungina.
- Cuando caspofungina se coadministra con inductores enzimáticos puede considerarse un aumento de la dosis a 70 mg/día tras la dosis habitual de carga.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento				
	Voriconazol 200 mg viales y comprimidos	Fluconazol (caps 100 mg; viales 100 mg)	Anfotericina B liposomal 50 mg (vial)	Caspofungina (viales de 70 y 50 mg)
Precio unitario (PVL+IVA) *	37,10€ (comp 200 mg) 138,65 € (vial 200 mg)	Cápsulas: 1,05€ Vial: 1,6€	Vial: 135,26€	Vial 50 mg: 466,71€ Vial 70 mg: 593,64€
Posología	IV:día 1, 6 mg/kg/12h Posteriormente: 4	200 mg/12 h (oral o IV)	3 mg/Kg/día 5 mg/Kg/día	Día 1: 70 mg Sucesivos: 50 mg

	mg/kg/12h Oral: 200 mg/12h			
Coste día	IV: 554,60 € Oral: 74,20 €	IV: 6,4 € Oral: 4,2 €	3 mg/Kg/día: 568,09 € 5 mg/Kg/día: 946,82 €	Día 1: 593,64€ Sucesivos: 466,71€
Coste tratamiento completo (30 días)	10 días iv+20 oral: 7030 € 30 días oral: 2226 €	10 días IV+20 oral: 148 € 30 días oral: 126 €	3 mg/Kg: 17.042,7 € 5 mg/Kg: 28.404,6 €	14.128,23€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia				Voriconazol iv+oral: 7.098,23 € Voriconazol oral: 11.902,23 € Fluconazol iv+oral: 13.980,23€ Fluconazol oral: 14.002,23€ Anfo B 3 mg/Kg: -2.914,47€ Anfo B 5 mg/Kg: -14276,37 €

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Al tratarse de ensayos donde se demuestra la no inferioridad de caspofungina sobre la terapia estándar el coste eficacia incremental sería simplemente la diferencia de costes de los tratamientos completos.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Se dispone de 1 estudio farmacoeconómico publicado en aspergilosis¹⁴ que compara capofungina con voriconazol en un análisis de minimización de coste que asume igualdad de eficacia de ambos preparados aunque no haya estudios directos que los comparen. Esta realizado en España, así que el escenario sí que sería similar. Concluye que la media de coste esperada por episodio para voriconazol es de 6041,93€, de donde 5524€ serían de adquisición del fármaco frente a 7174,05€ para caspofungina (6672€ de adquisición), con lo que concluyen que voriconazol es una opción más costo efectiva en el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes que pesen menos de 103,42 Kg.

Un estudio coste efectividad¹⁵ también realizado en España del tratamiento antifúngico empírico de pacientes oncohematológicos muestra que el voriconazol es la opción más coste efectiva, ahorrando frente a caspofungina 144.794€ (coste eficacia incremental) y 47699,2€ frente a anfotericina B liposomal. Se trata sin embargo de un estudio parcialmente retrospectivo y parcialmente prospectivo con bajo número de pacientes.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

En el último año ha sido usada como fármaco no incluido en Guía en 15 pacientes: 6 con cultivos positivos a *C. Krusei* (5) y *C.glabrata* (1), 4 pacientes con candidas resistentes a fluconazol, 3 en pacientes inestables con candidemia., 1 en candidemia secundaria a catéter y 1 en un neutropénico con IR.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- En el tratamiento de la aspergilosis caspofungina es efectiva en pacientes refractarios o intolerantes a anfotericina y voriconazol, que son los tratamientos de elección.
- En candidiasis invasiva es tan eficaz como anfotericina B convencional, no existiendo estudios que la comparen frente a anfotericina B liposomal, fluconazol o voriconazol.
- En neutropenia febril es tan eficaz como anfotericina B liposomal
- Puede usarse en IR, en IH severa no se recomienda su uso.
- Interacciona con inductores enzimáticos.
- Su coste es mayor que fluconazol y voriconazol y menor que anfotericina B liposomal.

-Se recomienda incluir en la Guía en los siguientes supuestos:

Aspergilosis refractaria o intolerante a otros tratamientos
Candidiasis invasiva grave o en pacientes con *C. glabrata* y *C. krusei*. En el resto de casos se usaría en caso de fallo o intolerancia a otros tratamientos.

Tratamiento empírico en pacientes neutropénicos (definir línea de tratamiento)

-Su inclusión queda condicionada a la elaboración de un protocolo de uso de antifúngicos donde se establezcan los criterios de uso de cada fármaco, según las características del paciente, el sitio de infección, las terapias anteriormente usadas y las susceptibilidades locales.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

¹ Ficha técnica especialidad Cancidas®. Disponible en:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cancidas/emea-combined-h379es.pdf>

² FDA: caspofungin. Disponible en:

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label.ApprovalHistory#apphist>

³ EPAR Cancidas®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cancidas/cancidas.htm>

⁴ Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB 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 (11): 1563-71.

⁵ Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes Colombo A, Thompson-Moya L, Smetana J et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2002; 347(25): 2020-9.

⁶ Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden JR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med. 2004; 351: 1391-402.

⁷ Zaoutis TE, Jafri HS, Huang LM, Locatelli F, Barzilai A, Ebell W et al. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented Candida or Aspergillus infections in pediatric patients. Pediatrics. 2009;123:877-84.

⁸ Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA et al. Tratamiento de la Aspergilosis: Guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América (IDSA). Clinical Infectious Diseases 2008;46:T1-T36

⁹ Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la candidiasis: actualización del 2009, de la Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2009;48:T1-T35.

¹⁰ Caspofungin: A last resort in invasive aspergillosis. Prescrire international, 2002, 11, (61):142-143

¹¹ Caspofungin: new indication. No progress in invasive candidiasis. Prescrire international, 2004 ; 13(70):48-9.

¹² Martín ML, Riera M, Borrell N. Aspergilosis. Comisión de Infección Hospitalaria y Política de Antibióticos. Hospital Son Dureta, mayo 2009.

¹³ Blanco C Riera M, Borrell N. Candidemia y candidiasis diseminada en pacientes no neutropénicos. Comisión de Infección Hospitalaria y Política de Antibióticos. Hospital Son Dureta, mayo 2009.

¹⁴ Domínguez-Gil A, Martín I, García-Vargas M, del Castillo A, Díaz S, Sánchez C. Economic evaluation of voriconazole versus caspofungin for the treatment of invasive aspergillosis in Spain. Clin Drug Investig. 2007; 27: 197-205.

¹⁵ Romá-Sánchez E, Poveda-Andrés JL, García-Pellicer J, Salavert-Lletí M, Jarque-Ramos I. Estudio coste-efectividad de la estrategia empírica antifúngica en pacientes oncohematológicos. Farm Hosp. 2008;1: 11-21.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 16/12/2009

Fecha de notificación: 21/01/2010

“Decisión adoptada por la CFyT” : Incluir en la GFT

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

- Aspergilosis refractaria o intolerante a otros tratamientos.
- Candidiasis invasiva grave o en pacientes con *C. glabrata* y *C. Krusei*. En el resto de casos se usaría en caso de fallo o intolerancia a otros tratamientos.
- Tratamiento empírico en pacientes neutropénicos (definir línea de tratamiento).

Su inclusión queda condicionada a la elaboración de un protocolo de uso de antifúngicos por patologías donde se establezcan los criterios de uso de cada fármaco, según las características del paciente, el sitio de infección, las terapias anteriormente usadas y las susceptibilidades locales.

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez y Miguel Isidoro García declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

- De importe superior a 2.000 € anuales
- Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
- Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
- Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
- Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

- Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
- Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas