

Documento PTR n. 222 relativo a:

ECHINOCANDINE:

***Caspofungin, Micafungin e
Anidulafungin***

Giugno 2014

ECHINOCANDINE: CASPOFUNGIN, MICA FUNGIN E ANIDULAFUNGIN

Indicazioni registrate:

Caspofungin:

In pazienti adulti o pediatrici:

- trattamento della candidiasi invasiva;
- trattamento della aspergillosi invasiva in *pazienti refrattari* o intolleranti alla terapia con amfotericina B, formulazioni lipidiche di amfotericina B e/o itraconazolo. Vengono definiti refrattari alla terapia i pazienti con infezioni che progrediscono o non migliorano dopo un periodo minimo di 7 giorni di trattamento con dosi terapeutiche di terapia antifungina efficace.
- terapia empirica di presunte infezioni fungine (come Candida o Aspergillus) in *pazienti neutropenici* con febbre.

Micafungin:

Negli adulti, negli adolescenti e nei bambini a partire dall'età neonatale:

- trattamento della candidosi invasiva;
- profilassi delle infezioni da Candida in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o in pazienti che si prevede possano manifestare neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 500 cellule/mcl) per 10 o più giorni.

Negli adulti e negli adolescenti a partire dai 16 anni di età:

- trattamento della candidosi esofagea in pazienti per i quali sia appropriata una terapia endovenosa

La decisione di utilizzare micafungin deve tenere conto del rischio potenziale di sviluppare tumori epatici. Micafungin deve perciò essere usata solo se l'utilizzo di altri antifungini non è appropriato.

Anidulafungin:

Negli adulti non neutropenici

- trattamento delle candidiasi invasive.

Anidulafungin 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.

ATC:

Caspofungin J02AX04

Micafungin J02AX05

Anidulafungin J02AX06

Classe di rimborsabilità e Regime di fornitura: H OSP per tutti i prodotti

Procedura registrazione: centralizzata EMA

Confezioni disponibili e Prezzo

<i>Caspofungin</i>	<i>Micafungin</i>	<i>Anidulafungin</i>
Flac. polv. per conc. per soluz. per infusione ev da:	Flac. polv. per soluz. per infusione ev da:	Flac. polv. per conc. per soluz. per infusione ev da:
- 50 mg € 401,19*	- 50 mg € 182,76	- 100 mg € 378,95*
- 70 mg € 510,31*	- 100 mg € 365,52	

*prezzo ex-factory (IVA esclusa)

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Di seguito vengono riportate le raccomandazioni formulate dalle principali Linee Guida statunitensi ed europea relativamente al trattamento delle micosi invasive.

Aspergillosi invasiva (IA)

La Linea Guida della Infectious Diseases Society of America (IDSA) pubblicata nel 2008 attualmente è in fase di revisione. Si attende per il 2015 la pubblicazione dell'aggiornamento.

La European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) non ha pubblicato LG sul trattamento delle IA. L'unica LG reperita in ambito europeo è quella recente (2014) dell'Infectious Diseases Working Party (AGIHO) della German Society of Hematology and Oncology (DGHO) sul trattamento delle micosi invasive in pazienti oncologici.²

Terapia mirata

La linea guida IDSA (2008)¹ raccomanda voriconazolo come antimicotico di 1° scelta nella maggior parte dei casi di IA, inclusi quelli che compaiono in siti non comuni (es. endocarditi, osteomieliti), mentre riserva l'impiego in 1° linea dell'amfotericina B in formulazione lipidica a casi limitati non definiti. Come terapia di salvataggio, vengono considerati: amfotericina B in formulazione lipidica, posaconazolo, itraconazolo, caspofungin o micafungin (indicazione off label). Il ruolo di trattamenti combinati con diverse associazioni di antimicotici sistemici come terapia di salvataggio viene ritenuto incerto.

Le LG AGIHO (2014)² raccomandano voriconazolo come trattamento standard in prima linea per la IA. Amfotericina B liposomiale viene raccomandata come alternativa, mentre caspofungin e micafungin sono di 3° scelta.

Come terapia di seconda linea, in caso di fallimento o tossicità del farmaco utilizzato in prima linea di terapia, le opzioni di scelta sono rappresentate da voriconazolo, posaconazolo, amfotericina B liposomiale e caspofungin.

Terapia empirica

La LG IDSA raccomandano amfotericina B liposomiale, caspofungin, itraconazolo, voriconazolo come 1° scelta nella terapia empirica (e preemptive) delle IA.¹

Le LG AGIHO non riportano raccomandazioni distinte relativamente ai farmaci da utilizzare in terapia empirica.²

Candidosi

La European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) ha pubblicato (2012) LG distinte riguardo alla diagnosi e trattamento delle Candidiasi in:

- Pz. (pz.) adulti non neutropenici;³
- bambini, a partire dall'età neonatale;⁴
- adulti con neoplasie ematologiche e dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HCT);⁵
- presenza di infezione da HIV o AIDS conclamato.⁶

IDSA ha pubblicato (2009)⁷ una LG unica nella quale le raccomandazioni relative al trattamento delle infezioni da *Candida* spp. tengono conto di:

- stato immunologico del paziente;
- localizzazione dell'infezione (invasiva, localizzata);
- ceppo di *Candida* infettante.

La Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (AMMID Canada) ha pubblicato (2009)⁸ una LG su profilassi e trattamento delle Candidosi invasive in pazienti adulti.

Di seguito si riporta in sintesi un confronto delle raccomandazioni contenute nelle LG IDSA, ESCMID e AMMID Canada relativamente alle opzioni terapeutiche considerate di 1° scelta per i vari scenari clinici. Si rimanda per una trattazione esaustiva alle relative pubblicazioni.

Candidosi invasive

Terapia mirata in pazienti non neutropenici e nei neonati prematuri

Adulti e bambini

LG IDSA

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Il fluconazolo o una echinocandina^a sono considerati di 1° scelta sia nell'adulto che nel bambino. In particolare, le echinocandine sono raccomandate come 1° scelta nei pz. con infezione moderata-grave o in quelli con recente esposizione ad azoli, mentre il fluconazolo nei pz. non esposti ad azoli e con infezione meno grave o in cui l'agente eziologico è *C. parapsilosis*.

Nei pz. che hanno iniziato il trattamento con una echinocandina viene raccomandato lo shift a fluconazolo se sono clinicamente stabili e se presentano isolati sensibili all'azolo (es. *C. albicans*).

LG ESCMID

Le echinocandine sono raccomandate come 1° scelta sia nell'adulto che nel bambino. Fluconazolo, insieme ad amfotericina B liposomiale e, nell'adulto, a voriconazolo è di 2° scelta, mentre rimane la prima opz.ione nei pz. con infezione da *C. parapsilosis*.

LG AMMID CANADA

Nei pz. emodinamicamente stabili e non esposti in precedenza agli azoli, il fluconazolo o una echinocandina rappresentano la prima scelta. Nei pz. emodinamicamente instabili e/o già trattati con un azolo, sono considerate di prima linea le echinocandine, ad eccezione dei soggetti con infezione documentata da *C. parapsilosis* per i quali il fluconazolo resta il trattamento da preferire.

Neonati prematuri

LG IDSA ed ESCMID

Entrambe le LG sono concordi nel raccomandare l'amfotericina B desossicolato o il fluconazolo come farmaco di 1° scelta.

Nelle LG ESCMID ulteriori opz.ioni di 1° scelta sono rappresentate da amfotericina B liposomiale e micafungin.

Le LG IDSA collocano l'utilizzo della formulazione liposomiale di amfotericina B nei neonati in cui è stata esclusa una compromissione del tratto urinario, mentre viene raccomandato di utilizzare le echinocandine con cautela, solo se esistono condizioni che precludono l'uso di amfotericina B

o fluconazolo (es. presenza di resistenza o rischio di tossicità).

Terapia mirata nei pazienti neutropenici

Le LG ESCMID non presentano raccomandazioni ad hoc per i pz. pediatrici neutropenici ma le raccomandazioni sono le stesse riportate nel paragrafo sopra per i pz. non neutropenici. Le LG IDSA non considerano separatamente i pz. pediatrici dagli adulti.

LG IDSA ed ESCMID

Entrambe le LG raccomandano le echinocandine^b come farmaci di 1° scelta.

Per le LG IDSA è di 1° scelta anche amfotericina B liposomiale che rappresenta, invece, una opzione di 2° scelta per le LG europee.

Secondo le LG IDSA il fluconazolo o il voriconazolo sono di 1° scelta nei pz. a bassa criticità, non precedentemente esposti ad azolici, mentre le LG ESCMID che li collocano come farmaci di 3° scelta, dopo l'amfotericina B liposomiale.

LG AMMID CANADA

Le LG canadesi raccomandano come 1° scelta amfotericina B (formulazione lipidica o come desossicolato solo in assenza di nefrotossicità) e caspofungin, Micafungin e anidulafungin vengono citate come alternative, mentre il fluconazolo può essere utilizzato in pz. emodinamicamente stabili, con malattia meno grave e neutropenia di breve durata (≤ 7 gg).

Durata della terapia ed eliminazione dei fattori di rischio presenti:

nei pz. portatori di CVC viene raccomandato di rimuovere, ove possibile, il catetere al riscontro dell'infezione.

Le LG sono concordi nel raccomandare di proseguire il trattamento antimicotico per 14 gg. dopo la negativizzazione delle colture.

Terapia empirica (pazienti neutropenici o non neutropenici)

LG IDSA ed ESCMID

Entrambe le LG sono concordi nel raccomandare di prendere in considerazione la terapia empirica

^a Le indicazioni registrate per le singole molecole appartenenti alla classe delle echinocandine non sono sovrapponibili (vedi Tabella 1 in Allegato). Per le indicazioni non registrate l'utilizzo è da considerarsi off label.

^b Le indicazioni registrate per le singole molecole appartenenti alla classe delle echinocandine non sono sovrapponibili (vedi Tabella 1 in Allegato). Per le indicazioni non registrate l'utilizzo è da considerarsi off label.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

in caso di sospetta infezione invasiva da *Candida* nei pz. critici che presentano fattori di rischio per candidiasi invasiva e non hanno altre cause note di febbre persistente.

Il fluconazolo o una echinocandina^a sono considerati di 1° scelta nei pz. non neutropenici. Nei pz. neutropenici entrambe le LG sono concordi nel raccomandare amfotericina B liposomiale o caspofungin come farmaco di 1° scelta. Le LG IDSA considerano di 1° scelta anche il voriconazolo.

Le LG ESCMID raccomandano di non utilizzare amfotericina B desossicolato e fluconazolo a causa della tossicità per la prima e dello spettro ristretto per il secondo, mentre le LG IDSA considerano fluconazolo e amfotericina B desossicolato come alternativa ai farmaci di 1° scelta anche se sottolineano la maggior tossicità del desossicolato rispetto alla amfotericina B liposomiale.

LG AMMID CANADA

I farmaci raccomandati nei pz. con neutropenia febbrile e affetti da neoplasie maligne o sottoposti a trapianto allogenico includono amfotericina B (formulazione lipidica o come desossicolato in assenza di nefrotossicità), caspofungin, fluconazolo (per i pz. meno critici) e voriconazolo.

Per pz. critici non neutropenici, il fluconazolo rappresenta una 1° scelta nei soggetti emodinamicamente stabili, mentre nei casi di instabilità sono da preferire le echinocandine. L'amfotericina B, in formulazione lipidica o come desossicolato, è considerata un trattamento alternativo.

Uso profilattico (pz. sottoposti a trapianto di staminali)

LG IDSA

Nei pz. neutropenici sottoposti a trapianto di cellule staminali raccomandano fluconazolo, posaconazolo o micafungin come farmaci di 1° scelta per la profilassi antimicotica.

LG ESCMID

Fanno distinzione tra pz. sottoposti a trapianto allogenico che presentano neutropenia iniziale e fino a 100 gg. dopo il trapianto, in cui la profilassi antimicotica viene raccomandata ed i farmaci di 1° scelta sono gli stessi indicati dalle LG americane. Nei pz. sottoposti a trapianto autologo la profilassi non è raccomandata di

routine ma può essere presa in considerazione nei centri con una alta frequenza di infezioni da *Candida*, utilizzando posaconazolo o itraconazolo.

LG AMMID CANADA

Nei pz. sottoposti a trapianto allogenico, viene raccomandato il fluconazolo come 1° scelta e itraconazolo, posaconazolo o micafungin come farmaci alternativi.

Neutropenia indotta da chemioterapia

LG IDSA

raccomandano la profilassi per la durata della neutropenia in caso di neutropenia grave/prolungata.

LG ESCMID

non raccomandano la profilassi di routine in questo setting di pz.

Entrambe le LG concordano comunque nel raccomandare gli antimicotici azolici [fluconazolo, posaconazolo e itraconazolo (quest'ultimo solo le LG ESCMID)] e caspofungin come farmaci di scelta.

LG AMMID CANADA

Nei pz. con leucemia acuta nei quali ci si attende una durata della neutropenia di grado elevato > 10 giorni, le LG canadesi raccomandano l'impiego del fluconazolo. In alternativa, vengono indicati itraconazolo, posaconazolo o caspofungin.

Profilassi antimicotica post-trapianto (organi solidi)

LG IDSA

Riportano raccomandazioni in pz. sottoposti a trapianto di fegato, pancreas e piccolo intestino. In questi pz. la profilassi è raccomandata in caso di rischio elevato di candidiasi ed i farmaci di scelta sono fluconazolo ed amfotericina B liposomiale.

LG AMMID CANADA

Nei pz. sottoposti a trapianto di fegato e ad alto rischio, viene raccomandato l'impiego del fluconazolo mentre non vi sono dati sufficienti a supporto degli altri antimicotici (azoli, echinocandine). La terapia con fluconazolo è di 1° scelta anche nei pz. sottoposti a trapianto di pancreas per favorire la guarigione dell'anastomosi. L'amfotericina B in formulazione

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

lipidica, gli azoli e le echinocandine rappresentano una 2° Scelta.

Nei pz. sottoposti a trapianto del piccolo intestino, vengono formulate raccomandazioni diverse a seconda che i pz. si trovino in centri dove è prevalente la *C. Albicans* (per i quali viene raccomandato il fluconazolo) o la *C. Glabrata* e *Krusei* (per i quali è da preferire l'amfotericina B in formulazione lipidica).

Profilassi in Terapia intensiva

LG IDSA

Raccomandano la profilassi antimicotica solo negli adulti ad alto rischio ove le UTI presentano una frequenza elevata di candidiasi invasive. Il farmaco di scelta è il fluconazolo.

LG ESCMID

Raccomandano la profilassi con fluconazolo in pz. ad alto rischio per chirurgia addominale recente e perforazioni gastrointestinali ricorrenti o leakage anastomotico al fine di prevenire le infezioni intra-addominali.

Neonati con peso alla nascita < 1.000 g e con fattori di rischio per infezione da Candida

Le LG IDSA ed ESCMID sono concordi nel raccomandare di prendere in considerazione la profilassi antimicotica con fluconazolo.

LG AMMID CANADA

In sottogruppi di pz. ad alto rischio (es. perforazione intestinale o perdita anastomotica ricorrente), è raccomandato l'impiego del fluconazolo.

Candidosi esofagea

E' perlopiù associata alla infezione da HIV, la cui frequenza si è ridotta con l'avvento della HAART. Ad oggi rappresenta un problema per i pz. con scarsa aderenza alla terapia antiretrovirale e/o con fallimento virologico-immunologico multiplo. Sia la LG IDSA che la specifica LG di ESCMID sono concordi nell'indicare la HAART come lo strumento più efficace per la profilassi della candidosi esofagea e per ridurre il rischio di infezione ricorrente.

Il fluconazolo per os viene raccomandato come farmaco di scelta nel trattamento della candidosi esofagea. Itraconazolo, posaconazolo per os e voriconazolo per os o ev (quest'ultimo solo per le

LG IDSA) sono considerati i farmaci di scelta nelle infezioni refrattarie a fluconazolo. Le LG ESCMID considerano anche le echinocandine come farmaci di scelta, mentre per le LG IDSA rappresentano "una alternativa accettabile".

Meccanismo d'azione

Le echinocandine sono lipopeptidi semisintetici ottenuti dalla fermentazione cellulare di miceti. Inibiscono in modo selettivo la beta (1,3)-D-glucano-sintasi, un enzima presente nelle cellule dei funghi, ma non dei mammiferi, con conseguente inibizione della formazione di beta (1,3)-D-glucano, componente essenziale della parete delle cellule fungine. L'interferenza con la sintesi della parete cellulare causa una maggior facilità alla lisi cellulare in conseguenza a fenomeni osmotici. Hanno azione fungicida su ceppi di *Candida spp.*, fungistatica su *Aspergillus spp.*, e su funghi dimorfi; minima o assente attività verso specie prive di "parete cellulare" (es. Zigomociti e Basidiomiceti).

Attualmente ne sono state commercializzate 3: caspofungin, micafungin ed anidulafungin.

Le 3 molecole presentano tra loro differenze che riguardano (vedi tabelle in allegato per i dettagli):

- la farmacocinetica;
- le indicazioni d'uso;
- la possibilità di somministrazione in particolari categorie di pz. (pediatrici, con insufficienza renale o epatica);
- le interazioni con altri farmaci.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Caspofungin

Aspergillosi invasiva (IA)

La registrazione del farmaco è stata concessa sulla base dei risultati di uno studio di fase II b, condotto nel periodo 1998-2000 e ottenuto riunendo i risultati dei 2 studi P019 e P019S⁹, mai pubblicati. Lo studio era di tipo prospettico, non comparativo, multicentrico ed è stato condotto in aperto, su una casistica di 69 pz. con IA (prevalentemente *A. fumigatus* seguito da

⁹ Studio costituito da 11 pazienti arruolati in un secondo momento ma valutati insieme ai 58 pazienti iniziali.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

A. *flavus*) refrattari o intolleranti all'amfotericina B, compresa la formulazione lipidica, o agli azoli (prevalentemente itraconazolo) (vedi tabelle delle evidenze in allegato).

L'obiettivo primario era rappresentato dalla proporzione di pz. che al termine del trattamento otteneva una risposta favorevole^a.

La risposta microbiologica è stata valutata come obiettivo secondario nei pz. con diagnosi basata su esami colturali. Sia nello studio P019 che nel P019S la maggior parte dei pz. era di origine caucasica (95%), di sesso maschile (60%), presentava una IA polmonare (70%), era refrattaria a un precedente trattamento (82%), aveva una concomitante neoplasia ematologica (67%, prevalentemente leucemia mieloide acuta) e una conta neutrofila assoluta superiore a 500 mm³ (70%).

Successivamente alla registrazione, è stato pubblicato un altro studio di fase II b, non comparativo, in aperto, condotto su 83 pz. con diagnosi di IA provata (IA extrapolmonare o polmonare) o probabile (IA polmonare) in base alla disponibilità del referto istologico, refrattari dopo almeno 7 giorni di terapia (64%) o intolleranti ad amfotericina B, compresa la formulazione lipidica, o triazoli.¹⁰

Come nello studio registrativo, l'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pz. che otteneva una risposta completa o parziale (risoluzione di almeno il 50% delle alterazioni radiografiche o broncoscopiche).

Nel 2010, è stata pubblicata l'analisi che ha confrontato in maniera retrospettiva i risultati dello studio del 2004 con quelli di una coorte storica.¹¹ (Vedi tabelle delle evidenze)

Risultati

Studio P019 + P019S

La durata media del trattamento è stata pari a 31,1 giorni (1-162 giorni) nel P019 e a 47 giorni (2-144) nel P019S.

Meno della metà dei pz. ha completato lo studio, incluse le 4 settimane di follow-up, prevalentemente per la comparsa di eventi

^a **Risposta favorevole** = risposta completa (risoluzione di tutti i riscontri radiografici e clinici di infezione) più risposta parziale (miglioramento clinicamente significativo dei riscontri radiografici e clinici di infezione).

Risposta non favorevole = peggioramento della malattia o malattia stabile.

avversi. Oltre la metà dei pz. è deceduta in corso di terapia o durante il follow-up a causa della progressione dell'IA o delle complicanze delle patologie di base.

Al termine dello studio, il 41,4% dei pz. (P019+P019S) ha raggiunto l'obiettivo primario; tale risultato è stato ottenuto considerando i 58/69 pz. che, secondo il CHMP, soddisfacevano i criteri richiesti dallo studio per definire un paziente refrattario. Solo per 4 pz. al termine della terapia la risposta era completa. Come atteso, il tasso di risposta favorevole è stato maggiore nei pz. con IA polmonare (47% vs. 28% nei pz. con IA extrapolmonare) e minore (20%) nei soggetti con caratteristiche associate a scarsa prognosi (pz. con trapianto allogenico, pz. neutropenici e con patologia disseminata), come pure in quelli trattati con alte dosi di corticosteroidi (32%). La risposta alla terapia si è osservata dopo 10-20 giorni dall'inizio del trattamento. Due dei 14 pz. neutropenici all'inizio dello studio hanno raggiunto una risposta favorevole al termine della terapia, mentre nessuno dei pz. che è rimasto neutropenico al termine della terapia (8/14) ha raggiunto l'obiettivo primario. Solo in 2 degli 8 pz. con coinvolgimento del SNC certo, probabile o possibile è stata osservata una risposta favorevole.

Venti dei 24 pz. con risposta favorevole sono stati valutati al follow-up: in 2 di essi si è osservata una ricaduta.⁹

I risultati di efficacia dello studio pilota sono stati confrontati con quelli ottenuti in un gruppo di controllo storico (studio P028/029; n=206, di cui 188 pz. refrattari), con caratteristiche simili a quelle dello studio registrativo, trattati nel periodo 1995-1998 per almeno 7 giorni con una terapia antimicotica standard in centri simili a quelli individuati per lo studio registrativo al fine di assicurare l'impiego di pratiche mediche sovrapponibili. Dalla lettura dell'analisi condotta dall'FDA emerge che l'Azienda produttrice del caspofungin non ha confrontato i risultati del P019+P019S con quelli di altri studi disponibili per altri antimicotici in quanto questi ultimi presentano criteri di diagnosi e di valutazione dell'esito meno stringenti rispetto a quelli adottati nel P019+P019S.¹² Nel confronto storico, la percentuale di pz. con risposta favorevole è stata del 17% (n=35, di cui 14 pz. hanno risposta

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

completa e 21 parziale), valore raggiunto considerando la risposta del 14,4% ottenuta nei pz. refrattari e nel 60% di quelli intolleranti.

In entrambi gli studi, è stata ottenuta una percentuale di pazienti con risposta completa pari al 6%. La percentuale di risposta tra i pz. con malattia polmonare ed extrapolmonare è stata del 20% e del 5,6%, rispettivamente. I risultati permangono a vantaggio del caspofungin anche dopo aggiustamento per fattori di rischio noti (malattia disseminata, neutropenia, trapianto di midollo osseo, terapia con alte dosi di corticosteroidi; i risultati numerici non sono riportati). Secondo l'analisi condotta dall'FDA, la risposta alla terapia con caspofungin (P019+P019S) vs. la terapia standard (P028/029) misurata tramite calcolo dell'odds ratio, sarebbe superiore a 3; lo stesso risultato si ottiene restringendo l'analisi al sottogruppo di pz. trattati per oltre 14 giorni con antimicotico. In nessuno dei pz. con malattia disseminata è stato raggiunto l'obiettivo primario. Come nello studio pilota, la risposta è risultata inferiore nei pz. neutropenici, trattati con alte dosi di corticosteroidi e sottoposti a trapianto allogenico.

Nonostante la coorte di pz. inclusa nel controllo storico avesse caratteristiche simili a quella dello studio registrativo, i due gruppi presentavano differenze, sia nelle caratteristiche di base dei pz. arruolati sia nei criteri di selezione adottati (vedi Tabelle delle evidenze in allegato).

Maertens et al. 2004, Hiemenz JW et al. 2010

In questo studio, i tassi di risposta sono stati simili a quelli dello studio registrativo: è stata osservata una risposta favorevole nel 45% dei pz. (di cui il 50% aveva una IA polmonare ed il 23% una IA disseminata); il 5% ha avuto una risposta completa.

Anche rispetto al confronto con i pz. della relativa coorte storica, i risultati sono in linea con quelli ottenuti confrontando i soggetti dello studio registrativo con la sua coorte storica (P028/029): è stata infatti raggiunta una risposta favorevole nel 16% dei pz. appartenenti al controllo storico, con un valore di odds ratio dopo aggiustamento per i vari fattori confondenti^a pari a 4,1. Analogamente a quanto rilevato per lo studio

^a Infezione disseminata, neutropenia, utilizzo di steroidi, trapianto di midollo osseo.

registrativo, anche in questo caso i due studi presentano alcune differenze nei criteri di selezione adottati (definizioni di paziente intollerante e paziente refrattario al trattamento standard).¹¹

Candidiasi invasiva (CI)

Terapia mirata

L'estensione delle indicazioni al trattamento di pz. adulti con candidiasi invasiva è stata concessa sulla base dei risultati di uno studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato, di non inferiorità che ha confrontato caspofungin con amfotericina B desossicolato su un totale di 239 pz. (20% pz. con isolati tissutali ed 80% pz. con candidemia).¹³ (vedi tabelle delle evidenze)

La terapia ev veniva proseguita fino all'ottenimento di un miglioramento clinico e per almeno 48 ore dopo l'ultima coltura positiva (durata minima e massima della terapia iv: 10-28 giorni). Al giorno 10, i pz. venivano valutati e in caso di assenza di neutropenia, miglioramento delle condizioni cliniche, coltura negativa per 48 ore e isolati suscettibili al fluconazolo, potevano passare al trattamento orale con fluconazolo 400 mg/die per completare la terapia, ad eccezione di coloro con positività a *C. krusei* e *C. glabrata*.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pz. che raggiungeva una risposta favorevole^b al termine della terapia ev. Il margine di non inferiorità predefinito era del -20% assoluto sulla differenza tra i 2 bracci.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la percentuale di risposte favorevoli al giorno 10, alla fine della terapia iv, alla fine di qualsiasi terapia antimicotica e a due visite post-terapia (2 settimane e 6-8 settimane).

Risultati

Caspofungin si è dimostrata non inferiore ad Amfotericina B desossicolato: il 74,2%^c dei pz. nel braccio caspofungin rispetto al 61,5% dei pz.

^b **Risposta favorevole** = risposta clinica (risoluzione di tutti i segni e sintomi di infezione) + microbiologica (eradicazione confermata da cultura o presunta nel caso di infezioni non rilevabile tramite esame del sangue)

^c Risultati riportati nell'EPAR; non coincidono perfettamente dal punto di vista numerico con quelli riportati nello studio pubblicato.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

trattati con amfotericina B ha raggiunto l'esito primario (differenza tra caspofungin ed amfotericina B desossicolato: 12,7%, 95,6% CI da -0,7 a +26,0). Tale risultato, ottenuto dopo aggiustamento per pz. neutropenici e gravità della malattia (secondo il punteggio APACHE), ha permesso di dimostrare la non inferiorità tra i due trattamenti nella popolazione intention to treat modificata (mITT). Al contrario, nella popolazione per-protocol (PP), è stata dimostrata la superiorità del caspofungin vs. amfotericina B desossicolato (80,7%vs. 64,9%, differenza pari a 15,4%, 95,6% CI da +1,1 a + 29,7).

Le differenze osservate in termini di efficacia sembrano riconducibili al fallimento della terapia causato dal diverso profilo di tossicità dei due farmaci (3% con caspofungin vs, 17% con amfotericina B desossicolato). La durata media della terapia è stata di 12,1 giorni per la caspofungin e 11,7 giorni per l'amfotericina B.

Il tasso di mortalità è risultato simile tra i due gruppi in studio (34,2% con caspofungin e 30,4% con amfotericina B desossicolato).

Trattamento empirico di presunte infezioni fungine (come Candida o Aspergillus) in pazienti neutropenici con febbre

L'estensione di indicazioni si è basata sui risultati di uno studio in doppio cieco, di non inferiorità che aveva l'obiettivo di valutare sicurezza, tollerabilità ed efficacia di caspofungin rispetto ad amfotericina B liposomiale (Protocollo 026).¹⁴

Lo studio ha arruolato 1.095 pz., di cui 901 valutabili.

I pz. sono stati stratificati in base alla categoria di rischio (alto o basso)^a e al fatto di aver assunto o meno un precedente trattamento antimicotico a scopo di profilassi in corso di chemioterapia.

La durata del trattamento era stabilita dal clinico ma veniva raccomandato di proseguire per almeno 14 giorni e per almeno 7 giorni dopo la risoluzione della neutropenia e dei sintomi.

L'esito primario, di tipo composito, era rappresentato dalla percentuale di pz. che raggiungeva una risposta favorevole al

trattamento ed era costituito a sua volta da 5 componenti:

1. trattamento con successo di qualsiasi infezione fungina presente al basale;
2. assenza di infezioni fungine ricorrenti fino a 7 giorni dopo la fine della terapia;
3. sopravvivenza a 7 giorni dalla fine della terapia;
4. assenza di interruzione prematura dovuta a tossicità correlata al farmaco o a mancanza di efficacia;
5. risoluzione della febbre per almeno 48 ore durante la neutropenia.

Il margine predefinito di non inferiorità era del -10% assoluto sulla differenza tra i 2 trattamenti.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati i singoli componenti dell'esito primario, la percentuale di pz. che a) sviluppava nefrotossicità, b) aveva un evento correlato all'infusione, c) interrompeva il trattamento a causa di un evento avverso, d) manifestava uno o più eventi avversi.

La valutazione della frequenza di eventi avversi clinici o di laboratorio, tra cui nefrotossicità ed eventi correlati all'infusione, rientrava tra gli obiettivi di sicurezza.

La durata media e mediana della terapia è stata di 13 e 11 giorni, rispettivamente, con caspofungin, e 12,5 e 10 giorni con amfotericina B liposomiale, con valori più elevati in entrambi i bracci per i pz. ad alto rischio.

Risultati

Caspofungin si è dimostrata non inferiore ad amfotericina B liposomiale: il 33,9% dei pz. trattati con caspofungin ha ottenuto una risposta favorevole vs. il 33,7% dei trattati con amfotericina B liposomiale, con una differenza tra i due gruppi pari a 0,2% (95,2% CI da -5,6 a +6,0). Il tasso di risposta è risultato simile tra i due gruppi, senza differenze a seconda del fatto che i pz. avessero o meno ricevuto una precedente terapia antimicotica.

Rispetto ai singoli componenti dell'esito primario, valutati come esiti secondari, i risultati sono stati coerenti con quelli visti sopra, ad eccezione della percentuale di pz. con assenza di infezioni micotiche ricorrenti e con risoluzione della febbre durante la neutropenia che, pur senza che la differenza raggiungesse la significatività statistica,

^a Nella categoria ad alto rischio rientravano i pz. che erano stati sottoposti a un trapianto di cellule staminali ematopoietiche o ricevevano una terapia per trattare una recidiva di leucemia acuta.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

è stata maggiore nel braccio in terapia con amfotericina B liposomiale.

Non vi sono state differenze sulla sopravvivenza a 7 giorni dal termine della terapia tra i 2 bracci.

Una maggior percentuale di pz. trattati con caspofungin (51,9%) vs. quelli trattati con amfotericina B liposomiale (25,9%) ha ottenuto la guarigione della infezione fungina basale.

Il tasso di risposta è risultato inferiore nei pz. ad alto rischio.

In ogni braccio di trattamento, c'erano 27 pz. con infezione micotica invasiva, nella maggior parte dei quali l'agente eziologico era *Aspergillus* o *Candida* (12 per braccio per entrambe le infezioni). Considerando il tasso di risposta dei pz. in base alla eziologia di partenza della infezione, le percentuali di risposta al trattamento sono state le seguenti:

- AI: 41,7% con caspofungin vs. 8,3% con amfotericina B liposomiale;
- CI: 66,7% con caspofungin vs. 41,7% con amfotericina B liposomiale.

Micosi invasive in età pediatrica

Terapia mirata di AI o CI in pazienti pediatrici

L'estensione all'impiego del caspofungin in pz. pediatrici affetti da AI o CI si è basata sui risultati di uno studio di sicurezza (protocollo 043) non comparativo in aperto, in cui 49 pz. complessivamente affetti da: AI (n=10, di cui 8 un coinvolgimento polmonare), candidiasi invasiva (37 pz.) e candidiasi esofagea (1 pz.), di età compresa tra i 3 mesi e i 17 anni, refrattari o intolleranti a precedente terapia antimicotica standard sono stati trattati con caspofungin per un periodo di tempo compreso tra 2 e 87 giorni.¹⁵ Per ciascuna indicazione, la selezione dei pz. è avvenuta cercando di rimanere il più possibile aderenti ai criteri di selezione impiegati negli stessi studi condotti sulla popolazione adulta.

Lo studio non presenta ipotesi formale.

Risultati

L'esito primario, rappresentato dalla percentuale di risposte favorevoli al trattamento, è stato raggiunto in 5/10 pz. con AI, in 30/37 dei pz. con CI e in 1/1 pz. con candidiasi esofagea. In tutti e 5 i pz. con AI la risposta si è mantenuta favorevole anche alle visite di follow-up (14 e 28 giorni),

mentre i 5 soggetti che non hanno mostrato una risposta favorevole sono deceduti (4 in corso di terapia con altri antimicotici).

Terapia empirica di presunte infezioni fungine, come Candida o Aspergillus, in pazienti pediatrici neutropenici con febbre

Lo studio registrativo (protocollo 044) presenta caratteristiche molto simili a quelle dello studio condotto nella popolazione adulta con candidiasi invasiva. I pazienti arruolati avevano una età compresa tra i 3 mesi e i 17 anni (età media 7,4 anni) con febbre persistente e neutropenia (60% dei pz. aveva una leucemia mieloide acuta) e sono stati randomizzati a ricevere caspofungin (n=56) o amfotericina B liposomiale (n=26).¹⁶ Il periodo di trattamento andava da 2 a 87 giorni (media: 11,8 gg). I risultati di efficacia emersi sono in linea con quelli ottenuti negli adulti per la medesima indicazione (46,6% di risposta favorevole con caspofungin e 32,0% con amfotericina B liposomiale).

Micafungin

Terapia mirata delle Candidosi invasive (CI)

Due RCT, in doppio cieco, multicentrici, di non inferiorità, di disegno simile, condotti su un totale di 1.132 pz. adulti con CI, hanno valutato l'efficacia di micafungin vs, rispettivamente, amfotericina B liposomiale (AmB-L) o caspofungin nel trattamento delle CI.^{17,18} Lo studio di confronto con AmB-L ha compreso un sottostudio in età pediatrica (neonati, bambini ed adolescenti < 16 anni di età) che ha consentito di registrare micafungin per l'uso a partire dall'età neonatale.¹⁹

Di seguito si riportano le caratteristiche principali ed i risultati degli studi. Per i dettagli si rimanda alle tabelle delle evidenze in allegato.

Nello studio di confronto con AmB-L la posologia di micafungin utilizzata era stabilita in base al peso del pz. (100mg/die in pz. > 40kg o 2 mg/kg per pz.<40 kg), mentre nello studio di confronto con caspofungin sono stati valutati 2 dosaggi fissi (100 mg o 150 mg/die).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Per entrambi gli studi l'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pz. con risposta clinica (completa o parziale) + micologica (eradicazione certa o presunta) alla fine del trattamento (EOT). Il margine di non inferiorità predefinito era pari a -15% assoluto sulla differenza tra i trattamenti.

Nello studio vs AmB-L l'analisi è stata effettuata nella popolazione per protocol (PP) e confermata nella MITT, mentre nello studio di confronto con caspofungin solo nella popolazione MITT.

Tra gli esiti secondari sono state valutate: la percentuale di risposte cliniche, micologiche, di recidive e di reinfezioni.

Risultati

Esito primario: In entrambi gli studi micafungin si è dimostrata non inferiore al comparator in termini di percentuale di risposte cliniche+micologiche.

Esiti secondari:

La frequenza di recidive, valutata a 12 gg dal termine del trattamento, è stata analoga rispetto ad AmB-L (7/264 pz. trattati con micafungin vs 6/267 pz. trattati con AmB-L).

In entrambi gli studi non vi sono state differenze statisticamente significative sulla mortalità tra micafungin ed il comparator.

Trattamento CI - Pazienti pediatrici

Nel sottostudio pediatrico sono stati arruolati 106 bambini con una età media di 4,4 anni, la metà circa dei quali sono stati trattati con micafungin e l'altra metà con AmB-L. Come dichiarano gli stessi autori, il sottostudio non aveva una potenza adeguata per valutare alcuna ipotesi statistica ed i risultati sono stati riportati in modo descrittivo. Le percentuali di risposta con micafungin sono risultate superiori al 70% in tutte le classi di età trattate.

Terapia della candidosi esofagea (CE)

Due RCT in doppio cieco, multicentrici, hanno valutato l'efficacia di micafungin nel trattamento della CE.^{20,21} Entrambi gli studi hanno confrontato

l'echinocandina con fluconazolo ev ed hanno coinvolto centri in Sud Africa, Perù e Brasile.

Il primo dei due era uno studio di non inferiorità che ha confrontato un dosaggio di micafungin (150 mg/die) col fluconazolo su pazienti con diagnosi di CE confermata endoscopicamente il 94% dei quali era HIV+.²⁰

Il secondo era uno studio di dose finding, condotto esclusivamente su pazienti HIV+ con CE, il cui obiettivo principale era di confrontare fra loro i 3 dosaggi testati di micafungin (50 mg/die, 100 mg/die e 150 mg/die) in termini di efficacia.²¹

In entrambi gli studi l'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pz. con guarigione endoscopica della infezione.

Nello studio di non inferiorità il margine predefinito per la non inferiorità era di -10% assoluto sulla differenza tra micafungin e fluconazolo.²⁰

Tra gli esiti secondari sono state valutate le percentuali di guarigioni cliniche, di guarigioni endoscopiche e di risposte complessive alla visita di fine trattamento e la percentuale di recidive alla 2° e 4° settimana di follow up. (vedi tabelle delle evidenze in allegato)

Risultati

RCT di non inferiorità

Micafungin 150 mg/die è risultato non inferiore a fluconazolo in termini di percentuale di guarigioni endoscopiche.²⁰

Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due trattamenti per quanto riguarda i principali esiti secondari valutati, compresa la frequenza delle recidive durante il follow up.

RCT di dose finding

I tre dosaggi non sono risultati sovrapponibili. In particolare, il dosaggio da 50 mg/die ha prodotto percentuali di guarigioni endoscopiche significativamente minori del dosaggio da 150 mg/die.²¹

Nello stesso studio, le percentuali di guarigioni endoscopiche con il dosaggio più basso di micafungin sono risultate, inoltre, significativamente inferiori anche rispetto a

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

fluconazolo; mentre le dosi da 100 mg/die e 150 mg/die non hanno mostrato percentuali di guarigione significativamente diverse dal fluconazolo.

Profilassi della candidosi invasiva in pz. adulti e pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali

Un RCT in doppio cieco, multicentrico, di non inferiorità, condotto su 889 pz. adulti e pediatrici ha valutato efficacia e sicurezza di micafungin vs fluconazolo.²²

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di risposte terapeutiche.^a

Il margine di non inferiorità predefinito era di -10% assoluto sulla differenza tra i due trattamenti. Se verificata la non inferiorità, lo studio si prefiggeva di dimostrare la superiorità di micafungin rispetto al fluconazolo.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la percentuale di pz. con infezioni fungine in corso di trattamento e nel periodo post-trattamento.

(vedi tabelle delle evidenze)

Risultati

Micafungin si è dimostrata superiore a fluconazolo nella popolazione complessiva dei pazienti in studio e nella sottopopolazione di pz. sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali; nei pz. sottoposti a trapianto allogenico micafungin ha dimostrato di essere non inferiore a fluconazolo.

La percentuale di risposta è risultata più elevata con micafungin nell'analisi per sottogruppi (età, sesso, GVHD, ecc.) ma il report dello studio non presenta una valutazione statistica del risultato e pertanto non è noto se la differenza osservata rispetto a fluconazolo fosse o meno statisticamente significativa.

La frequenza di comparsa di infezioni fungine durante il trattamento e nel periodo post-trattamento (4 sett.) è risultata simile nei 2 gruppi.

Anidulafungin

Terapia mirata delle Candidiasi invasive (CI)

Uno studio di fase III, multicentrico, in doppio cieco, di non inferiorità, su cui si è basata la registrazione, ha confrontato anidulafungin ev con fluconazolo ev nel trattamento di pz. con candidiasi invasiva (vedi Tabelle delle evidenze).²³

Sono stati arruolati 261 pz. adulti con candidemia o altre forme di candidiasi invasiva che sono stati randomizzati a ricevere:

- a. anidulafungin ev (giorno 1: 200 mg, poi 100 mg/die)
- b. fluconazolo ev (giorno 1: 800 mg, poi 400 mg/die)

Sono stati effettivamente trattati 256 pz. di cui 245 hanno costituito la popolazione mITT^b ai fini della valutazione della efficacia. L'80% dei pz. aveva uno score APACHE II ≤ 20 , il 90% circa aveva una candidemia, nel 60% circa l'infezione era causata da *C. albicans*.

Era lasciata facoltà agli sperimentatori di trattare i pz. di entrambi i bracci con fluconazolo per os (400 mg/die) dopo almeno 10 giorni di terapia ev se i pz. tolleravano la via orale, se erano apiretici da almeno 24 h, se la emocoltura più recente era negativa per *Candida spp* e se c'era stato un miglioramento clinico. Il 27% circa dei pz. ha ricevuto fluconazolo per os per una media di 9 giorni circa.

Nei pz. portatori di catetere (80% dei trattati) era raccomandata, ove praticabile, la rimozione del catetere all'inizio della terapia antimicotica. Il catetere è stato effettivamente rimosso nel 92,6% dei pz.

^a **Risposta terapeutica** = assenza di infezioni fungine sistemiche (provate, probabili o sospette) alla fine della terapia e assenza di infezioni fungine provate o probabili al termine della 4 sett post-trattamento

^b ITT = tutti i pz. che hanno ricevuto almeno 1 dose di farmaco
mITT = pz. ITT che avevano 1 coltura positiva per *Candida spp* nelle 96 h precedenti l'arruolamento

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di risposte globali^a positive al termine del trattamento ev. Il margine di non inferiorità predefinito era pari a -20% assoluto sulla differenza tra i due trattamenti. Dimostrata la non inferiorità, il protocollo dello studio prevedeva di valutare se anidulafungin fosse superiore a fluconazolo.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la percentuale di risposte globali al termine della terapia antimicotica (ev+orale) e alle visite di follow up a 2 settimane e a 6 settimane; la percentuale di risposte microbiologiche per paziente e per patogeno; la mortalità per qualunque causa.

(vedi tabelle delle evidenze)

Principali risultati

Risposte globali al termine della terapia ev (esito 1°)

Nella popolazione mITT anidulafungin è risultata superiore a fluconazolo in termini di percentuale di risposte globali positive al termine della terapia ev: l'esito è stato raggiunto dal 75,6% dei pz. vs il 60,2% [differenza: 15,4% 95% CI da +3,9 a +27,0]. Tuttavia, escludendo dalla analisi i 25 pz. (10% dei pz. mITT) arruolati in uno dei centri che partecipavano allo studio, in cui si era avuta una risposta molto maggiore ad anidulafungin e molto inferiore rispetto alla media con fluconazolo (93,3% vs 50%, rispettivamente di risposte globali positive), la non inferiorità è stata confermata, ma non vale lo stesso per la superiorità [percentuale di risposte globali positive con anidulafungin: 73,2% vs 61,1% con fluconazolo, differenza: 12,1%, 95% CI da -1,1 a +25,3]. Un risultato analogo si è avuto quando l'esito primario è stato valutato secondo criteri più restrittivi per definire il successo terapeutico, come richiesto da EMA ai fini della registrazione. In base a tali criteri i pz. che avevano mostrato

solamente un «miglioramento» clinico erano considerati fallimenti e non venivano quindi considerati nel calcolo delle risposte globali positive. Le percentuali di successo al termine della terapia ev erano del 67,7% con anidulafungin vs 57,6% con fluconazolo (95% CI da -1,98 a +22,16).

Al termine della terapia ev, è stata documentata la persistenza dell'infezione nel 6,3% dei pz. del gruppo anidulafungin e nel 14,4% con fluconazolo; la differenza non era statisticamente significativa.

Esiti secondari

Percentuale di risposte globali positive al termine della terapia antimicotica (ev+orale) (mITT): è stata significativamente più elevata con anidulafungin che con fluconazolo: 74% dei pz. vs 56,8%, rispettivamente, differenza: 17,2% [95% CI da +5,5 a +29,0].

Percentuale di risposte globali positive alla sett. 2 del follow up (mITT): è risultata significativamente più elevata con anidulafungin che con fluconazolo: 64,6% vs 49,2%, rispettivamente; differenza: 15,4% [95% CI da +3,1 a +27,7].

Percentuale di risposte globali positive alla sett. 6 del follow up (mITT): era pari al 55,9% con anidulafungin ed al 44,1% con fluconazolo. La differenza tra i 2 farmaci non era statisticamente significativa [differenza: 11,8%, 95% CI da -0,6 a +24,3].

Percentuale di risposte microbiologiche e globali per patogeno infettante (mITT): la differenza tra anidulafungin e fluconazolo è risultata statisticamente significativa a favore dell'echinocandina sia per quanto riguarda le risposte microbiologiche che globali:

- complessivamente, indipendentemente dalla specie di *Candida* infettante
- nei pz. con infezione da *C. albicans*

Nei pz. con infezione da *C. tropicalis* la differenza tra anidulafungin e fluconazolo è risultata statisticamente significativa a favore dell'echinocandina solo per quanto riguarda le guarigioni globali mentre non era statisticamente significativa la differenza nelle guarigioni microbiologiche. Tuttavia, va

^a **Risposte globali:** considerate positive se riscontrata sia una risposta clinica (=completa risoluzione o significativo miglioramento dei segni e sintomi della candidiasi invasiva e nessuna necessità di ulteriore terapia antimicotica sistemica) sia una risposta microbiologica (= eradicazione della *Candida spp.* presente al baseline, dimostrata dalla coltura del follow up, o presunta eradicazione se i dati colturali non sono disponibili ed il paziente ha avuto una risposta clinica).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

osservato che il numero di pz. valutati con infezione da *C. tropicalis* era comunque piccolo perciò il dato è di dubbia interpretazione.

Candidiasi esofagea

Uno studio di fase III multicentrico, in doppio cieco, *double dummy*, di non inferiorità ha confrontato anidulafungin ev (100 mg il giorno 1, poi 50 mg/die) con fluconazolo per os (200 mg il giorno 1, poi 100 mg/die) nel trattamento di pz. adulti con candidiasi esofagea.²⁴ Lo studio ha arruolato 601 pz., perlopiù sudafricani, nessuno europeo e solo 6 provenienti dagli USA. Oltre il 70% dei pz. aveva una diagnosi di AIDS ma solo 10 complessivamente (7 nel braccio fluconazolo e 3 nel braccio anidulafungin) assumevano antiretrovirali al baseline; inoltre, un numero maggiore di pz. ha iniziato la terapia antiretrovirale durante il trattamento nel braccio fluconazolo vs anidulafungin (19,3% vs 8,7%, rispettivamente).

L'esito primario valutato era rappresentato dalla percentuale di risposte endoscopiche al termine del trattamento. Il margine di non inferiorità predefinito era del -10% sulla differenza assoluta tra i due trattamenti.

Anidulafungin è risultata non inferiore a fluconazolo os: al termine del trattamento aveva una risposta endoscopica il 97,2% dei pz. trattati con anidulafungin vs il 98,8% con fluconazolo (differenza: -1,6%; 95% Ci da -4,1 a +0,8).

La percentuale di risposte endoscopiche è stata, inoltre, rivalutata alla visita di follow up programmata a 2 settimane dal termine della terapia evidenziando una frequenza significativamente maggiore di recidive endoscopiche nei pz. trattati con anidulafungin (53,3% dei pz. vs 19,3% con fluconazolo; differenza: 34%, 95% Ci da 25,8 a 42,3).

Sulla base dei risultati di questo studio FDA ha registrato anidulafungin per l'indicazione, ma la scheda tecnica americana riporta che "...per il rischio di recidiva della candidiasi esofagea nei pz. con infezione da HIV, la terapia soppressiva con

antimicotici dovrebbe essere presa in considerazione dopo un ciclo di trattamento".²⁵ Al contrario in Europa nel 2005 il titolare AIC ha ritirato la domanda di registrazione a fronte dei dubbi sollevati da EMA relativamente alla documentazione presentata a supporto dell'efficacia del farmaco per tale indicazione.²⁶

Sicurezza

Caspofungin (CI)

Negli studi di confronto con AmB gli eventi avversi hanno avuto una frequenza maggiore nei pz. trattati con AmB che con caspofungin; tra questi, vi sono la nefrotossicità (24,8% con AmB vs. 8,4% con caspofungin), l'ipokaliemia (23,4% vs. 9,9%), le reazioni avverse (ADR) correlate all'infusione (32% vs. 0,9%) e la percentuale di pz. che interrompevano la terapia per una ADR.

Bambini: eventi avversi clinici o di laboratorio sono stati osservati nel 27% dei pz. con AmB (es. febbre, arrossamento cutaneo) e nel 35% con la caspofungin (es. aumento enzimi epatici), rispettivamente.

Micafungin

Negli studi di confronto, la frequenza degli eventi avversi è stata sovrapponibile per micafungin vs AmB-I o fluconazolo.

Gli eventi avversi più frequentemente segnalati con micafungin sono stati aumento delle transaminasi (2-3% dei pz.), iperbilirubinemia (1% dei pz.), leucopenia (1,9% dei pz.), ipokaliemia (2,1% dei pz.), eventi avversi ematologici (es. neutropenia, anemia, leucopenia; 5,6% dei pz. complessivamente), brividi (1,1% dei pz.).

Anidulafungin

Nel principale studio registrativo la frequenza degli eventi avversi correlati al trattamento è stata simile tra anidulafungin e fluconazolo (4,7% e 4,8% degli AE segnalati, rispettivamente). I principali eventi avversi sono stati: ipokaliemia (3,1% dei pz. con anidulafungin vs 2,4% con

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

fluconazolo), diarrea (3,1% vs 1,6) ed aumento dei livelli degli enzimi epatici, in particolare di ALT e fosfatasi alcalina che sono risultati significativamente più frequenti con fluconazolo che con anidulafungin (aumento degli enzimi epatici: 7,2% dei pz. con fluconazolo vs 1,5% con anidulafungin; aumento ALT: 3,2% vs 2,3%; aumento ALP: 4% vs 1,5%). Sono morti il 31,4% dei pz. nel braccio fluconazolo ed il 22,8% dei pz. nel braccio anidulafungin. La frequenza elevata di morti è coerente con la gravità della condizione e la differenza tra i trattamenti non è risultata statisticamente significativa.

Posologia e costo della terapia

(elaborato con riferimento al prezzo ex factory)

La posologia di caspofungin e micafungin va definita in base al peso del paziente e, per micafungin, anche al tipo di candidosi da trattare (candidosi invasiva/candidosi esofagea), mentre per anidulafungin è indipendente dal peso del paziente.

In particolare, considerando pazienti adulti:

- caspofungin:

- posologia nei pz. ≤80 kg: giorno 1: 70 mg, poi 50 mg/die
- posologia nei pz. >80 kg: 70 mg/die

Il costo di 14 giorni di trattamento è di € 5.726 (se peso ≤80 kg), € 7.144 circa (se peso > 80 kg)

- micafungin:

Trattamento della candidosi invasiva:

- posologia nei pz. ≤40 kg: 2 mg/kg/die
- posologia nei pz. >40 kg: 100 mg/die

Trattamento della candidosi esofagea:

- posologia nei pz. ≤40 kg: 3 mg/kg/die
- posologia nei pz. >40 kg: 150 mg/die

Il costo di 14 giorni di trattamento per un pz. adulto > 40 Kg è € 5.117 (trattam. Candidosi invasiva); € 7.676 (trattam. Candidosi esofagea)

- anidulafungin:

- posologia: giorno 1: 200 mg, poi 100 mg/die

Un ciclo di trattamento della durata di 14 gg. ha, perciò, il costo di € 5.684.

CONCLUSIONI

Le echinocandine sono antimicotici somministrabili unicamente per via endovenosa. I tre principi attivi disponibili (casposfungin, micafungin ed anidulafungin) presentano tra loro alcune differenze che riguardano principalmente:

- **Le indicazioni registrate.** Casposfungin è l'unica echinocandina autorizzata nel trattamento delle aspergillosi invasive e nella terapia empirica di presunte infezioni da *Aspergillus* o *Candida* spp.; micafungin è l'unica echinocandina autorizzata per il trattamento della candidosi esofagea e per la profilassi delle candidosi invasive in pz. sottoposti a trapianti allogenico di cellule staminali emopoietiche o con neutropenia con una durata prevista > 10 giorni. Per l'indicazione comune, ovvero trattamento delle candidosi invasive, mentre casposfungin e micafungin sono autorizzate per l'uso a partire dalla età neonatale ed indipendentemente dal grado di neutropenia, anidulafungin è autorizzata unicamente per il trattamento di pazienti adulti non neutropenici.
- **Le interazioni** con altri farmaci; anidulafungin presenta un minor rischio di interazioni in quanto non è un substrato, induttore o inibitore clinicamente rilevante degli isoenzimi del citocromo P450.
- **la possibilità di impiego in pazienti con insufficienza epatica** (casposfungin richiede una riduzione del dosaggio nella insufficienza epatica moderata, al contrario delle altre due echinocandine; anidulafungin è l'unica che trova indicazione nei pazienti con insufficienza epatica grave mentre le altre due non sono raccomandate per l'assenza di dati)

L'efficacia dei tre farmaci è stata studiata nell'ambito di RCT che ne hanno valutato gli effetti sul tasso di guarigioni cliniche e microbiologiche in pazienti con infezioni da *Aspergillus* o *Candida* spp.

In base ai dati disponibili le echinocandine sembrano essere efficaci nel trattamento delle micosi invasive e presentano un profilo di tollerabilità e sicurezza favorevole.

In base alle considerazioni sopra esposte, la CRF esprime parere favorevole ad inserire oltre a casposfungin, già disponibile in PTR, anche micafungin e anidulafungin. La Commissione ha, inoltre, deciso di eliminare la "Richiesta Motivata Personalizzata per la prescrizione degli antimicotici sistemici attualmente in uso.

Nel trattamento delle candidosi invasive in pazienti adulti, indicazione terapeutica comune alle tre molecole, **la CRF raccomanda che all'atto della prescrizione vengano privilegiati i prodotti con il miglior rapporto costo-beneficio**

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

BIBLIOGRAFIA

1. Walsh TJ et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:327–60.
2. Mousset S et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients – updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2014; 93:13–32.
3. Cornely OA et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl.7):19–37.
4. Hope WW et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl.7):38–52.
5. Ullmann AJ et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl.7):53–67.
6. Lortholary O et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl.7):68–77.
7. Pappas PG et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:503–35.
8. Bow EJ et al. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010; 21:e122-e150.
9. Caspofungin. EPAR. Scientific discussion.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000379/human_med_000684.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
10. Maertens J et al. Efficacy and Safety of Caspofungin for Treatment of Invasive Aspergillosis in Patients Refractory to or Intolerant of Conventional Antifungal Therapy. *CID* 2004; 39:1563–71.
11. Hiemenz JW et al. Efficacy of caspofungin as salvage therapy for invasive aspergillosis compared to standard therapy in a historical cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1387–94.
12. Cancidas. NDA 21-227. Medical Review.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21227_Cancidas.cfm
13. Mora-Duarte J et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020–9.
14. Walsh TJ 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.
15. Zaoutis TE et al. A Prospective, Multicenter Study of Caspofungin for the Treatment of Documented Candida or Aspergillus Infections in Pediatric Patients. *Pediatrics* 2009;123:877–884.
16. Maertens JA et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 May;29:415–20.
17. Kuse ER et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomized double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519–27.
18. Pappas PG et al. Micafungin versus Caspofungin for Treatment of Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:883–93.
19. Queiroz-Telles F et al. Micafungin Versus Liposomal Amphotericin B for Pediatric Patients With Invasive Candidiasis Substudy of a Randomized Double-Blind Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 820–6.
20. De Wet NT et al. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 899–907.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

21. De Wet N et al. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Dose-Response Study of Micafungin Compared with Fluconazole for the Treatment of Esophageal Candidiasis in HIV-Positive Patients. *CID* 2004; 39:842–9.
22. van Burik JH et al. Micafungin versus Fluconazole for Prophylaxis against Invasive Fungal Infections during Neutropenia in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *CID* 2004; 39:1407–16.
23. Reboli AC et al. Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. *NEJM* 2007;356:2472-82.
24. Krause DS et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Anidulafungin versus Fluconazole for the Treatment of Esophageal Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:770–5.
25. ERAXIS™ (anidulafungin). FULL PRESCRIBING INFORMATION.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021632s011lbl.pdf
26. Ecalta. EPAR - Scientific Discussion (ottobre 2007).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000788/WC500020676.pdf

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Allegato 1. Echinocandine. Principali caratteristiche.

Principio attivo	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
Nome commerciale	Cancidas®	Mycamine®	Ecalta®
Titolare AIC	Msd Italia	Astellas Pharma	Pfizer Italia
ATC	J02AX04	J02AX05	J02AX06
Formulazioni	Flac. polv. per conc. per soluz. per infusione ev da 50 mg o 70 mg	Flac. polv. per soluz. per infusione ev da 50 mg o 100 mg	Flaconcino polv. per conc. per soluz. per infusione ev da 100 mg
Indicazioni registrate (riportate in modo testuale):			
Trattamento della aspergillosi invasiva	In pz. adulti o pediatrici refrattari o intolleranti alla terapia con amfotericina B, formulazioni lipidiche di amfotericina B e/o itraconazolo	---	---
Trattamento della candidosi esofagea in pz. per i quali sia appropriata una terapia ev	---	a partire dai 16 anni di età	---
Trattamento delle candidiasi invasive	Pz. adulti e pediatrici ¹²	a partire dall'età neonatale	pz. adulti non neutropenici. E' stato studiato principalmente in pz. con candidemia e solo in un N. limitato di pz. con infezioni da Candida profonde dei tessuti o associate alla formaz. di ascessi
Profilassi dell'infezione da Candida	---	in pz. sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o in pz. che si prevede possano manifestare neutropenia (neutrofili < 500 cellule/ μ l) per \geq 10 giorni	---

¹² **Uso pediatrico:** La RCP riporta che "la sicurezza e l'efficacia di caspofungin non sono state sufficientemente studiate in studi clinici su neonati e lattanti di età inferiore a 12 mesi. Si raccomanda cautela quando si trattano pazienti in questa fascia di età. Dati limitati suggeriscono che si può prendere in considerazione la terapia con caspofungin al dosaggio di 25 mg/m² al giorno in neonati e lattanti (di età inferiore ai 3 mesi) e al dosaggio di 50 mg/m² al giorno in giovani bambini (da 3 a 11 mesi di età)".

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

<p>Terapia empirica di presunte infezioni fungine (come Candida o Aspergillus)</p>	<p>pz. adulti o pediatrici⁵ neutropenici con febbre</p>	<p>---</p>	<p>---</p>
<p>Interazioni</p>	<p>Caspofungin non è un inibitore degli enzimi del sistema del citocromo P450; non è un substrato della glicoproteina P e rappresenta un substrato debole per gli enzimi del citocromo P450.</p> <p>Somministr. concomitante con ciclosporina A:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aumento della AUC del caspofungin di circa il 35 % (probabilmente per una ridotta captazione di caspofungin da parte del fegato) ma non dei livelli plasmatici di ciclosporina. - incrementi transitori delle ALT e AST epatiche $\leq 3x$ ULN, che si sono risolti con l'interruzione della terapia. <p>In caso di somministrazione concomitante previsto un attento monitoraggio degli enzimi epatici.</p> <p>Somministr. concomitante con tacrolimus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - riduzione del 26% della concentrazione minima in volontari sani adulti. <p>In caso di somministrazione concomitante, raccomandati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - monitoraggio standard delle concentrazioni ematiche di tacrolimus - aggiustamenti appropriati di dosaggio di tacrolimus. <p>Somministr. concomitante con itraconazolo, amfotericina B, micofenolato, nelfinavir o tacrolimus: né la PK di caspofungin né quella degli altri farmaci vengono modificate in misura clinicamente rilevante. Sebbene i dati di sicurezza siano limitati, non sembra siano necessarie precauzioni in caso di somministrazione concomitante.</p> <p>Somministr. concomitante con rifampicina:</p>	<p>Micafungin ha un basso potenziale di interazione con medicinali metabolizzati dal CYP3A.</p> <p>Somministr. concomitante con micofenolato mofetile, ciclosporina, tacrolimus, prednisolone, sirolimus, nifedipina, fluconazolo, ritonavir, rifampicina, itraconazolo, voriconazolo e amfotericina B: non evidenziate alterazioni della PK di micafungin. Non sono necessari aggiustamenti della dose di micafungin .</p> <p>L'esposizione (AUC) a itraconazolo, sirolimus e nifedipina è risultata lievemente aumentata (22%, 21% e 18%, rispettivamente) quindi i pz. vanno monitorati per la tossicità degli stessi, e il dosaggio di sirolimus, nifedipina o itraconazolo deve essere ridotto, se necessario</p> <p>Amfotericina B desossicolato: la co-somministrazione con micafungin si è associata ad aumento del 30% dell'esposizione ad amfotericina B desossicolato. Dal momento che ciò può essere significativo dal punto di vista clinico, tale co-somministrazione deve essere attuata soltanto nel caso in cui i benefici siano decisamente superiori ai rischi, con uno stretto monitoraggio della tossicità di amfotericina B desossicolato.</p>	<p>Anidulafungina non è un substrato, induttore o inibitore clinicamente rilevante degli isoenzimi del citocromo P450.</p> <p>In caso di somministrazione concomitante con ciclosporina, voriconazolo o tacrolimus amfotericina-B o rifampicina, non occorre alcun aggiustamento della dose.</p>

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

	<p>- aumento del 60% nell'AUC ed aumento del 170% nella concentrazione minima di caspofungin al 1° giorno di somministrazione concomitante quando la terapia con i due medicinali è stata iniziata contemporaneamente in volontari sani adulti. I livelli minimi di caspofungin sono diminuiti gradualmente dopo somministrazione ripetuta.</p> <p>Rifampicina ha avuto un effetto limitato sull'AUC dopo 2 settimane di somministrazione ma i livelli minimi sono risultati minori del 30% rispetto ai soggetti adulti ai quali è stato somministrato caspofungin da solo.</p> <p>Il meccanismo alla base dell'interazione potrebbe in qualche modo essere dovuto ad una inibizione iniziale ed alla susseguente induzione di proteine di trasporto. Si può prevedere un effetto simile per altri medicinali che inducono enzimi metabolici.</p> <p>Dati limitati di farmacocinetica di popolazione indicano che l'uso concomitante di caspofungin con gli induttori efavirenz, nevirapina, rifampicina, desametasone, fenitoina o carbamazepina, può determinare una diminuzione dell'AUC di caspofungin. Nel caso di somministrazione concomitante di induttori degli enzimi metabolici si deve prendere in considerazione in pz. adulti un aumento del dosaggio giornaliero di caspofungin fino a 70 mg, a seguito del dosaggio da carico di 70 mg.</p> <p>Tutti gli studi di interazione farmacologica sopra descritti, condotti negli adulti, sono stati condotti con dosaggi giornalieri di caspofungin di 50 o 70 mg. L'interazione di dosaggi più alti di caspofungin con altri medicinali non è stata formalmente studiata.</p> <p>Pazienti pediatrici: In pz. pediatrici, i risultati derivanti dalle analisi di regressione di dati di farmacocinetica suggeriscono che la somministrazione concomitante di desametasone</p>		
--	---	--	--

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

	<p>con caspofungin può causare riduzioni clinicamente significative delle concentrazioni minime del caspofungin. Questa constatazione può indicare che i pz. pediatrici avranno con gli induttori riduzioni simili a quelle viste negli adulti. Quando caspofungin viene somministrato in pz. pediatrici (da 12 mesi a 17 anni di età) in concomitanza a induttori della clearance del medicinale, quali rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoina, desametasone, o carbamazepina, si deve prendere in considerazione un dosaggio di caspofungin di 70 mg/m² al giorno (non si deve superare un dosaggio effettivo di 70 mg al giorno).</p>		
<p>Conservazione a flacone integro</p>	<p>in frigorifero (2°C-8°C)</p>	<p>nessuna particolare condizione</p>	<p>in frigorifero (2°C-8°C)</p>

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 2. Echinocandine. Proprietà farmacocinetiche

Property	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
Half-life (h)	β-phase of 9–11 h, followed by γ-phase of 40–50 h	13.4 ± 2.0 h ^a	40–50 h
Volume of distribution	not determined	0.39 L/kg	30–50 L
Protein binding (%)	97	>99	>99
Metabolism	hydrolysis N-acetylation spontaneous degradation	arylsulfatase COMT hydroxylation	spontaneous degradation
Excretion (%)	feces: 35 urine: 41 urine (unchanged): 1.4	feces: 71	feces: 30 feces (unchanged): <10 urine: <1

COMT = catechol-*O*-methyltransferase.
^aMean ± SD in otherwise healthy patients with *Candida* infections.

Ann Pharmacother 2009;43:1647-57.

Tabella 3. Echinocandine. Aggiustamento della posologia in particolari popolazioni di pz.

Parameter	Dosage Adjustment		
	Caspofungin ^a	Micafungin	Anidulafungin
Renal insufficiency	not required	not required	not required
Hepatic impairment (Child-Pugh score)			
mild (5–6)	not required	not required	not required
moderate (7–9)	decrease maintenance dose to 35 mg daily	not required	not required
severe (>9)	no experience	no experience	not required

^aNo experience in pediatric patients with hepatic insufficiency.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Echinocandine – Sintesi delle principali evidenze disponibili per Indicazione registrata

Trattamento della Aspergillosi invasiva (IA) in pz. refrattari o intolleranti alla terapia con amfotericina B, formulazioni lipidiche di amfotericina B e/o itraconazolo

	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
N. e tipologia studi	<p>Adulto</p> <p>2 non comparativi in aperto fase II b, di cui 1, utilizzato ai fini registrativi, poi non pubblicato.</p> <p>Per entrambi i risultati sono stati confrontati con un controllo storico trattato con terapia antimicotica std (apparentem. lo stesso in entrambi gli studi)</p> <p>Bambino</p> <p>1 non comparativo in aperto su pz. misti AI + CI</p>	Non presentano la IT	
N. tot pz. arruolati e valutati	<p>Adulto: 152 pz. con AI documentata provata a livello extrapolmonare o provata/probabile a livello polmonare refrattari o intolleranti ad AmB, compresa la formulaz. lipidica, o agli azoli</p> <p>Bambino: 49 bb (3 mesi in su) di cui 10 con AI</p>		
comparator	---		
ipotesi	---		
Esito 1° valutato	% pz. che al termine del trattamento otteneva una risposta favorevole		

Risposta favorevole = risposta completa (risoluzione di tutti i riscontri radiografici e clinici di infezione) + parziale (miglioramento clinicamente significativo dei riscontri radiografici e clinici di infezione).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Caspofungin – Risultati nel trattamento della Aspergillosi invasiva (IA) in pz. refrattari o intolleranti alla terapia con amfotericina B, formulazioni lipidiche di amfotericina B e/o itraconazolo

	Caspofungin
Adulto	<p>Risposte favorevoli: 35-45% dei pz. trattati con caspofungin negli studi vs 14-16% dei controlli storici trattati con la terapia standard.</p> <p>La % di risposte con caspofungin si è ridotta a meno del 30% nei pz. con infezione extrapolmonare, trattati con corticosteroidi sistemici e con scarsa prognosi*</p>
Bambino	<p>Risposta favorevole: raggiunta in 5/10 pz. con AI</p> <p>In tutti e 5 i pz. la risposta si mantiene favorevole anche alle visite di follow-up (14 e 28 giorni)</p> <p>i 5 bb che non mostrano una risposta favorevole muoiono; di questi, 4 in corso di terapia con altri antimicotici.</p>

Risposta favorevole = risposta completa (risoluzione di tutti i riscontri radiografici e clinici di infezione) + parziale (miglioramento clinicamente significativo dei riscontri radiografici e clinici di infezione).

*Pz. con scarsa prognosi: pz. sottoposti a trapianto allogenico, pz. neutropenici o con malattia disseminata

Criticità legate agli studi di confronto con controllo storico

Alcune differenze potrebbero aver predisposto i pz. del controllo storico a un tasso di successo più basso:

- valutazione esito meno rigorosa per il controllo storico (bassa qualità delle informazioni disponibili)
- dati incompleti su farmaci concomitanti e patologie di base nel controllo storico
- differenti esperti coinvolti nella valutazione dei due studi
- mancato aggiustamento per i risultati dei trattamenti delle patologie di base (neoplasie, trapianti) dal 1995 (controllo storico) al 2000 (studio non comparativo registrativo)
- diversa distribuzione geografica dei pz. e diversa risposta al trattamento in base alla provenienza
- diversi criteri inclusione ed esclusione

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Trattamento della Candidosi invasiva (CI) in pz. adulti

	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
N. e tipologia studi	1 RCT fase III, multicentrico, doppio cieco	2 RCT fase III, multicentrici, doppio cieco.	1 RCT fase III, multicentrico, doppio cieco
N. tot pz. arruolati e valutati	N = 239 con: Candidemia 80% CI dimostrata 20% Neutropenia 11% APACHE II >20 20%	N = 1.132 con: - Candidemia ? - 85% - ??? Neutropenia 8,6-11% APACHE II >20 19-26%	N = 261 con: Candidemia 80% CI dimostrata 20% Neutropenia 11% APACHE II >20 20%
comparator	AmB-desossicolato	AmB-L in uno studio Caspofungin nell'altro	Fluconazolo ev
Ipotesi	Non inferiorità (margine:-20%)	Non inferiorità (margine:-15%)	Non inferiorità (margine:-20%)
Esito 1° valutato	% pz. che al termine del trattamento otteneva una risposta favorevole	% pz. che al termine del trattamento otteneva una risposta favorevole	% di risposte globali positive al termine del trattam. ev

Risposta favorevole = risposta clinica (risoluzione di tutti i segni e sintomi di infezione) + microbiologica (eradicazione confermata da coltura o presunta nel caso di infezioni non rilevabile tramite esame del sangue)

Risposta favorevole = risposta clinica (completa o parziale) + micologica (eradicazione certa o presunta)

Risposta globale positiva = **Risposta favorevole**

AmB = amfotericina B AmB-L = amfotericina B liposomiale

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Echinocandine – Risultati nel Trattamento della Candidosi invasiva (CI) in pz. adulti

	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
Risposte favorevoli (esito 1°)	<p>Non inferiorità nella mITT: $\Delta_{\text{caspo vs AmB-d}}$: 12,7% [95,6% CI da -0,7 a +26,0]</p> <p>Superiorità nella PP: $\Delta_{\text{caspo vs AmB-d}}$: 15,4% [95,6% CI da +1,1 a +29,7]</p> <hr/> <p>Le differenze sembrano riconducibili al fallimento della terapia causato dal diverso profilo di tossicità dei 2 farmaci (3% con caspofungin vs 17% con AmB-d).</p>	<p>Non inferiorità dimostrata in entrambi gli studi.</p> <p>$\Delta_{\text{micafungin vs AmB-L}}$: 0,1% [95% CI da -5,9 a +6,1]</p> <p>$\Delta_{\text{micafungin vs caspo}}$: -1% [95% CI da -9,3 a +7,8]</p>	<p>Anidulafungin risulta superiore a fluconazolo.*</p> <p>$\Delta_{\text{anidulafungin vs Fluconazolo}}$: 15,4% [+3,9 a +27,0]</p> <hr/> <p>*non inferiore considerando come risposte + solo le risposte cliniche complete e non le parziali</p>
Recidive	<p>NS (~7% in entrambi i gruppi)</p>	<p>NS vs AmB-L (2,7% M e 2,3% AmB-L)</p> <p>NS vs Caspofungin (complessivam. 15 pz.)</p>	<p>?</p>
Mortalità	<p>NS (34,2% Caspo e 30,4% con AmB-d)</p>	<p>NS vs AmB-L (23% in entrambi i gruppi)</p> <p>NS vs Caspofungin (29-33% con M e 26% con C)</p>	<p>NS (22,8% con A e 31,4% con F)</p>

AmB-d = amfotericina B desossicolato

AmB-L = amfotericina B liposomiale

M = micafungin

A = anidulafungin

F = fluconazolo

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

NS = differenza non statisticamente significativa

Trattamento della Aspergillosi invasiva (AI) e della Candidosi invasiva (CI) in pz. pediatrici

	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
	Ha la IT per AI e CI	Ha la IT solo per le CI	Non ha la IT
N. e tipologia studi	1 studio non comparativo di sicurezza ed efficacia	1 RCT fase III, multicentrico, doppio cieco (sottostudio dell’RCT nell’adulto)	
N. tot pz. arruolati e valutati	N = 49 (32 mesi – 17 aa.) di cui: 10 con AI (8 AI polmonare) 37 CI e 1 CE	N = 106 pz. con: età media: 4,4 aa (M) vs 2,2 aa (AmB-L) neutropenia: 13% (M) vs 24% (AmB-L) ricovero in ICU: 57,7% (M) vs 40,7% (AmB-L)	
comparator	----	AmB-L	
Ipotesi	----	---*	
Esito 1° valutato	% pz. che al termine del trattamento otteneva una risposta favorevole	% pz. che al termine del trattamento otteneva una risposta favorevole	

*Il campione della popolazione pediatrica non aveva la numerosità adeguata a permettere una analisi di non inferiorità

Risposta favorevole = risposta completa (risoluzione di tutti i riscontri radiografici e clinici di infezione) sia parziale (miglioramento clinicamente significativo dei riscontri radiografici e clinici di infezione)

Risposta favorevole = risposta clinica (completa o parziale) + micologica (eradicazione certa o presunta)

CE = candidosi esofagea

AmB-L = amfotericina B liposomiale

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Echinocandine – Risultati nel Trattamento della AI e della CI in pz. pediatrici

	Caspofungin	Micafungin
Risposte favorevoli (esito 1°)	<ul style="list-style-type: none"> la risposta favorevole al trattamento è stata raggiunta in 5/10 pz. con AI, in 30/37 dei pz. con CI e in 1/1 pz. con CE. In tutti e 5 i pz. con IA la risposta si è mantenuta favorevole anche alle visite di follow-up (14 e 28 giorni), mentre i 5 soggetti che non mostrano una risposta favorevole decedono, di cui 4 in corso di terapia con altri antimicotici. I tassi di risposta sono risultati simili tra i vari gruppi di età. 	Le percentuali di risposta con micafungin sono risultate superiori al 70% in tutte le classi di età trattate.

CI = candidosi invasiva CE = candidosi esofagea

I risultati sono stati riportati solo in modo descrittivo (scarsa numerosità campionaria in entrambi gli studi; assenza di comparator nello studio su caspofungin; potenza non adeguata per una valutazione statistica del confronto nell'RCT su Micafungin).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Terapia empirica in pz. adulti e pediatrici neutropenici con febbre

	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
N. e tipologia studi	<p>Adulto (≥ 16 anni): 1 RCT in pz. oncologici o sottoposti a precedente trapianto di cellule staminali.</p> <p>Bambino (2-17 anni): 1 RCT con le stesse caratt. di quello condotto nella popolaz. adulta</p>	Non presentano la IT	
N. tot pz. arruolati	<p>Adulto: n=1100 pz. circa.</p> <p>Bambino: n=82</p>		
Comparator	Amfotericina B liposomiale		
Ipotesi	Non inferiorità (margine predefinito: -10%, analisi mITT)		
Esito 1°	Risposta favorevole (primario composito)		

Risposta favorevole:

1. trattamento di successo di qualsiasi infezione fungina se presente al basale
2. assenza di infezioni fungine ricorrenti fino a 7 giorni dopo la fine della terapia
3. sopravvivenza a 7 giorni dalla fine della terapia
4. assenza di interruzione prematura dovuta a tossicità correlata al farmaco o a mancanza di efficacia
5. risoluzione di febbre per almeno 48 ore durante la neutropenia.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Caspofungin – Risultati in terapia empirica

Caspofungin	
Adulto	Risposte favorevoli: <ul style="list-style-type: none"> - complessivamente, pari a 33,9% con caspofungin vs. 33,7% con amfotericina B lip.* - nei pz. con infezione micotica al basale, pari a 51,9% con caspofungin e 25,9% con amfotericina B lip. - nei pz. con infezione da aspergillo, 41,7% con caspofungin vs. 8,3% con amfotericina B lip.
Bambino	Risposta favorevole: 46,6% con caspofungin vs. 32% con amfotericina B lip.

* Differenza pari a 0,2% (CI 95,2%: -5,6 – 6,0)

Note.

RCT condotti nella popolazione adulta:

i risultati permangono a vantaggio del caspofungin anche quando i componenti dell'obiettivo primario vengono valutati singolarmente, ad eccezione della % di pz. con assenza di infezioni micotiche ricorrenti e con risoluzione della febbre durante neutropenia che mostrano esiti più favorevoli per il braccio in terapia con amfotericina B (differenze n.s.)

la % di risposta favorevole che si ottiene nei pz. con aspergillosi trattati con amfotericina B (8,3%) non è coerente con quella nota da studi pubblicati (60-80% circa)

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Terapia della candidosi esofagea (CE)

	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
N. e tipologia studi	Non ha la IT	2 RCT fase III, multicentrici, doppio cieco (no pz. europei o USA), di cui 1 è uno studio di dose finding	Non ha la IT
N. tot pz. arruolati e valutati		774 HIV+, età media 37 aa., perlopiù con conta CD4+ < 100 cellule/ml e non trattati con HAART	
comparator		Fluconazolo	
Ipotesi		<p>a. Non inferiorità (margine:-10%)</p> <p>b. (dose finding) equiv. (tra i 3 dosaggi di M valutati)</p>	
Esito 1° valutato		% pz. con guarigione endoscopica	

M = micafungin

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Micafungin – Risultati nel trattamento della CE

Micafungin	
% guarigioni endoscopiche (esito 1°)	<p>Studio di non inferiorità: Micafungin non inferiore a fluconazolo (nello studio di non inferiorità): $\Delta_{\text{micafungin vs Fluconazolo (pp)}}: 2\% [95\% \text{ CI da } -2,0 \text{ a } +6,0]$</p> <p>Studio di dose finding: Il dosaggio più basso testato di M (50 mg/die) è inferiore agli altri 2 dosaggi (100 mg/die e 150 mg/die). La differenza vs fluconazolo è NS vs per i dosaggi di M da 100 mg/die e 150 mg/die mentre 50 mg/die ha % di guarigioni significativamente inferiori a fluconazolo</p>
% recidive	<p>Studio di non inferiorità: NS (15,2% con M e 11,3% con F)</p> <p>Studio di dose finding: 9/185 pz. trattati con M vs 0/60 con fluconazolo</p>

NS = differenza non statisticamente significativa

M = micafungin

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Profilassi delle Candidosi invasive (CI) nei pz. sottoposti a trapianto di staminali o/ con neutropenia prevista > 10gg.

	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
N. e tipologia studi	Non ha la IT	1 RCT fase III, multicentrico, doppio cieco	Non ha la IT
N. tot pz. arruolati e valutati		N = 889 con: Pz. con recupero neutrofili dopo trapianto: 95,2% Trapianto autologo: 46% dei pz.; allogenico: 54%	
comparator		Fluconazolo ev	
Ipotesi		Non inferiorità (margine:-10%)	
Esito 1° valutato		% pz. con risposta terapeutica	

Risposta terapeutica = assenza di infezioni fungine sistemiche (provate, probabili o sospette) alla fine della terapia e assenza di infezioni fungine provate o probabili al termine della 4° settimana post-trattamento

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Micafungin – Risultati nella Profilassi delle Candidosi invasive (CI)

	Micafungin
% pz. con risposta terapeutica (esito 1°)	<p>Micafungin superiore a fluconazolo nella popolazione complessiva:</p> <p>$\Delta_{\text{micafungin vs fluconazolo}}$: 6,5% [95% CI da +0,9 a +12]</p> <p>e nei pz. sottoposti a trapianto autologo di staminali:</p> <p>$\Delta_{\text{micafungin vs fluconazolo}}$: 9,1% [95% CI da +2,1 a +16,0]</p> <p>Nella popolazione di pz. sottoposti a trapianto allogenico, micafungin è non inferiore al fluconazolo:</p> <p>$\Delta_{\text{micafungin vs fluconazolo}}$: 3,0% [95% CI da -5,3 a +11,3]</p> <p>Analisi per sottogruppi (età, sesso, GVHD, ecc.): La % di risposta è risultata più elevata con micafungin ma il report dello studio non presenta una valutazione statistica del risultato e pertanto non è noto se la differenza osservata rispetto a fluconazolo fosse o meno statisticamente significativa.</p>
% pz. con infez. fungine in corso di trattam. e nel periodo post-trattam.	NS

NS = differenza non statisticamente significativa