



RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – ANIDULAFUNGINA

Medicamento	Apresentação	PVH *	PVH com IVA *	Titular de AIM
ECALTA	1 frasco para inject. contendo 100 mg de pó para concentrado para solução para perfusão	*	*	Pfizer, Ltd.

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

Data de autorização de utilização – 12-01-2009

Duração da autorização de utilização – 4 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Ecalta está indicado no tratamento da candidíase invasiva em doentes adultos não-neutropénicos. Ecalta foi estudado principalmente em doentes com candidemia e apenas num número limitado de doentes com infecções profundas dos tecidos por *Candida* ou doença causadora de abscessos.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A anidulafungina deve posicionar-se como similar da caspofungina. Não existe comparação directa entre a caspofungina e a anidulafungina, mas é previsível a equivalência de acção e de espectro de cobertura microbiológica na candidíase invasiva em doentes não neutropénicos (são ambas equinocandinas, um novo grupo de medicamentos anti-fúngicos com espectro de acção alargado e acção contra a maioria das espécies de *Candida não albicans*, cuja frequência poderá vir a aumentar). O tratamento com anidulafungina apresenta custo inferior ao do comparador seleccionado e consequentemente vantagem económica *versus* essa alternativa.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

A anidulafungina é uma equinocandina semi-sintética, um lipopéptido sintetizado a partir de um produto de fermentação do *Aspergillus nidulans*. Inibe selectivamente a 1,3-β-D glucano sintetase, uma enzima presente nas células fúngicas mas não nas dos mamíferos, inibindo assim a formação do 1,3-β-D-glucano, um componente essencial da parede celular fúngica. A anidulafungina demonstrou actividade fungicida relativamente à espécie *Candida* e actividade em algumas zonas de crescimento celular activo das hifas de *Aspergillus fumigatus*.

A anidulafungina apresenta actividade *in vitro* para *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, e *C. tropicalis*. Não foram estabelecidos os

limites de susceptibilidade para os inibidores da síntese do 1,3- β -D-glucano.

A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada de acordo com os métodos M27 e M38 do *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Os isolados de *Candida* com susceptibilidade reduzida à anidulafungina não foram isolados de doentes tratados. Entre o número de isolados com CIMs elevadas para equinocandinas de doentes tratados com outras equinocandinas, apenas se notificaram dois isolados de *Candida* que também apresentavam valores de CIM elevados para anidulafungina, sugerindo a ausência de uma resistência cruzada completa entre as equinocandinas. No entanto, não foram determinados os limites de susceptibilidade para as equinocandinas.

A administração parentérica de anidulafungina foi eficaz contra *Candida* spp. em modelos de ratinho e coelho imunocompetentes e imunocomprometidos. O tratamento com anidulafungina prolongou a sobrevivência e também reduziu a carga de *Candida* spp. nos órgãos, quando determinada em intervalos de 24 a 96 horas após o último tratamento.

A farmacocinética da anidulafungina foi caracterizada em indivíduos saudáveis, populações especiais e doentes. Observou-se uma variabilidade inter-individual baixa na exposição sistémica (coeficiente de variação ~25%). O estado estacionário foi atingido no primeiro dia, após administração da dose de carga (duas vezes a dose de manutenção diária).

A farmacocinética da anidulafungina é caracterizada por um tempo de semi-vida de distribuição baixo (0,5-1 hora) e um volume de

distribuição de 30-50 L, semelhante ao volume total de fluido corporal. Liga-se extensamente às proteínas plasmáticas humanas (>99%).

Não se observou metabolismo hepático da anidulafungina. A anidulafungina não é um substrato, indutor ou inibidor clinicamente relevante das isoenzimas do citocromo P450, pelo que é pouco provável que apresente efeitos clinicamente relevantes no metabolismo dos fármacos metabolizados por este complexo enzimático.

A anidulafungina sofre degradação química lenta a temperatura e pH fisiológicos, para um péptido de anel aberto sem actividade antifúngica. O tempo de semi-vida de degradação *in vitro*, em condições fisiológicas, é de aproximadamente 24 horas. *In vivo*, o produto de anel aberto é convertido subsequentemente em produtos de degradação peptídicos, eliminados principalmente através de excreção biliar.

A depuração da anidulafungina é de cerca de 1 L/h e tem um tempo de semi-vida de eliminação predominante de aproximadamente 24 horas, que caracteriza a maioria do perfil de concentração temporal sérico, e uma semi-vida terminal de 40-50 horas, que caracteriza a fase terminal de eliminação.

Administrou-se anidulafungina (~88 mg) rádio-marcada (14C) a indivíduos saudáveis, num estudo clínico de dose única. Cerca de 30% da dose radioactiva administrada foi eliminada nas fezes ao longo de 9 dias (menos de 10% sob a forma de fármaco inalterado). Menos de 1% da dose radioactiva administrada foi eliminada na urina, indicando depuração renal negligenciável. As concentrações de

anidulafungina desceram abaixo do limite inferior de quantificação 6 dias após a administração. Foram recuperadas quantidades negligenciáveis de radioactividade de derivados do fármaco no sangue, urina e fezes, 8 semanas após a administração.

A anidulafungina apresenta uma farmacocinética linear ao longo de um intervalo alargado de doses diárias (15-130 mg).

O medicamento Ecalta contém 24% de volume de etanol (álcool); isto é equivalente a 6 g de etanol na dose de manutenção de 100 mg (administrada durante um período de 1,5 horas), e a 12 g de etanol na dose de carga de 200 mg (administrada durante um período de 3 horas). Além de implicação em eventuais interacções medicamentosas, a quantidade de etanol presente deve ser tomada em consideração em doentes que sofrem de alcoolismo, em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e em grupos de risco elevado como os que apresentam doença hepática ou epilepsia.

A anidulafungina tem prova de eficácia demonstrada num ensaio de fase II e num ensaio de fase III (Reboli *et al.* 2007). O ensaio de fase III foi delineado para provar, numa primeira fase, não inferioridade *versus* fluconazol, e numa segunda fase uma eventual superioridade.

- Na avaliação da eficácia, no final da terapêutica IV, no final de toda a terapêutica e às 2 semanas, o objectivo da não inferioridade foi provado, bem como, a superioridade da anidulafungina relativamente ao fluconazol. No *follow-up* às 6 semanas apenas foi demonstrada a não inferioridade.

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11}

O fluconazol tem sido a referência padrão na terapêutica da candidíase invasiva em doentes adultos não-neutropénicos, sendo que as linhas de orientações existentes, a evidência disponível e a prática clínica actual continuam a sustentar esta utilização como 1^a linha nesta indicação.

Nos casos de resistência ao fluconazol, ou se clinicamente indicado pela gravidade da situação, está indicada a terapêutica com anfotericina B. Enquanto algumas recomendações também sugerem a caspofungina e o voriconazol como 2^a linha, em alternativa à anfotericina B, outras recomendam que a utilização da caspofungina e do voriconazol deveria estar reservada para os casos resistentes a terapêutica com fluconazol e que não responderam ou são intolerantes à terapêutica com anfotericina B.

A anidulafungina é um medicamento do mesmo grupo farmacoterapêutico da caspofungina, com mecanismo de acção similar, mas com menor experiência de utilização e espectro de indicações mais reduzido. Poderá ter menor perfil indutor de reacções adversas que a caspofungina.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Os medicamentos têm eficácia considerada idêntica, apresentando o tratamento com anidulafungina um custo de tratamento anual inferior à alternativa. Assim, numa análise de minimização de custos, a intervenção terapêutica associada à anidulafungina é

dominante face à intervenção terapêutica associada ao medicamento comparador.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Reboli *et al.* Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. NEJM 2007; 356: 2472-82
- ² Pappas PG *et al.* Guidelines for Treatment of Candidiasis. Clinical Infectious Disease 2004; 38; 161-89
- ³ Krause *et al.* Phase 2, Randomized, Dose-Ranging Study Evaluating the Safety and Efficacy of Anidulafungin in Invasive Candidiasis and Candidemia. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2004; 48; 2021–2024
- ⁴ Rex JH. A Randomized and Blinded Multicenter Trial of High-Dose Fluconazole plus Placebo versus Fluconazole plus Amphotericin B as Therapy for Candidemia and Its Consequences in Nonneutropenic Subjects. Clinical Infectious Disease 2003; 36; 1221-8
- ⁵ EPPAR. Scientific discussion – Anidulafungin
- ⁶ EPPAR. Scientific discussion – Caspofungin
- ⁷ EPPAR. Scientific discussion – Voriconazol
- ⁸ Kulberg *et al.* Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2005; 366: 1435-42
- ⁹ Brown, Greig. Caspofungin versus Amphotericin B for Invasive Candidiasis. NEJM 2003; 348;13 march 27
- ¹⁰ Mora-Duarte *et al.* Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for Invasive Candidiasis. N Engl J Med 2002; 347:2020-9
- ¹¹ Rex *et al.* A Randomized Trial Comparing Fluconazole with Amphotericin B for the Treatment of Candidemia in Patients without Neutropenia. NEJM 1994; 331: 1325-1330