



Farmacia  
**HOSPITALARIA**

www.elsevier.es/farmhosp



ORIGINAL

## Análisis de costes de tres candidinas en el tratamiento de la candidiasis invasora en pacientes adultos no neutropénicos en España

M. García-Vargas<sup>a</sup>, M.A. Casado<sup>b,\*</sup>, N. Mir<sup>c</sup> y J.A. Barrueta<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados. Pfizer, Alcobendas, Madrid, España

<sup>b</sup> Pharmacoconomics & Outcomes Research Iberia, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento Médico. Pfizer, Alcobendas, Madrid, España

Recibido el 24 de octubre de 2010; aceptado el 10 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 25 de noviembre de 2011

### PALABRAS CLAVE

Análisis de costes;  
Anidulafungina;  
Caspofungina;  
Micafungina;  
Candidiasis invasora;  
Pacientes adultos no  
neutropénicos

### Resumen

**Objetivo:** Estimar el coste de tres candidinas (anidulafungina, caspofungina, y micafungina) en el tratamiento de pacientes adultos no neutropénicos con candidiasis invasora (CI), desde la perspectiva de la Farmacia Hospitalaria en España.

**Métodos:** Para evaluar el impacto global en los costes, se han considerado diferentes escenarios posibles modificando el porcentaje de ajuste de dosis requerido con cada candidina. Los precios de cada presentación (€, agosto 2010), se han obtenido del Catálogo de Medicamentos. Únicamente se han considerado los costes de adquisición del fármaco. Los resultados se expresan como coste total para cada una de las tres candidinas.

**Resultados:** El coste por episodio (14 días de tratamiento) de anidulafungina por paciente se mantiene constante en 5.400 €. El coste de caspofungina varía de 4.281 € a 7.991 €, dependiendo del peso del paciente y la disfunción hepática. El coste de micafungina osciló entre 6.000 € (100 mg/día) y 9.000 € (aumento de dosis por respuesta inadecuada al tratamiento). El coste total de tratar a una hipotética cohorte de 100 pacientes con CI con anidulafungina sería de 540.000 €, mientras que con caspofungina y micafungina sería de 631.459 € y 632.998 €, respectivamente, dependiendo del ajuste de dosis requerido.

**Conclusión:** Los pacientes tratados con anidulafungina no requieren ajuste de la dosis, a diferencia de caspofungina y micafungina. El empleo de anidulafungina en el tratamiento de la CI en pacientes adultos no neutropénicos es una opción que conlleva un ahorro de costes, lo que permite un mejor control del presupuesto desde la perspectiva de la Farmacia Hospitalaria en España.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ma.casado@porib.com](mailto:ma.casado@porib.com) (M.A. Casado).

**KEYWORDS**

Cost analysis;  
Anidulafungin;  
Caspofungin;  
Micafungin;  
Invasive candidiasis;  
Adult  
non-neutropaenic  
patients

## Cost analysis of 3 candins in the treatment of invasive candidiasis in adult non-neutropaenic patients in Spain

**Abstract**

**Objective:** To estimate the non-cost of 3 candins (anidulafungin, caspofungin and micafungin) in the treatment of adult non-neutropaenic patients with invasive candidiasis (IC) in a Spanish hospital pharmacy setting.

**Methods:** The overall cost impact was evaluated by varying the percentage dosage required of each candin in different possible scenarios. The prices (in euros) for each presentation were obtained from the Drug Catalogue (in August 2010). Only drug purchase costs were considered. The results are expressed as total cost for each of the 3 candins.

**Results:** The cost per episode (14 days) of anidulafungin was constant at €5400 per patient. The cost of caspofungin varied from €4281 to €7991, depending on patient weight and liver dysfunction. The cost of micafungin varied from €6000 (100 mg/day) to €9000 (when increasing the dose due to inadequate response). Based on a hypothetical cohort of 100 patients with IC, the total cost of anidulafungin treatment would be €540 000, for caspofungin it would be €631 459, and for micafungin it would be €632 998, depending on any dose adjustment required.

**Conclusion:** Patients treated with anidulafungin did not require dose adjustment, unlike those treated with caspofungin or micafungin. The use of anidulafungin is a cost-saving treatment for adult non-neutropaenic patients with IC, which would result in better control of the Spanish pharmacy budget.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

Las levaduras del género *Candida* spp. son responsables de un amplio espectro de infecciones, desde mucocutáneas, sin riesgo vital, hasta procesos invasores graves, incluida la candidemia y candidiasis invasora (CI). En el ámbito hospitalario, el número de infecciones invasoras por *Candida* spp. ha aumentando considerablemente, especialmente en pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos, médula ósea o progenitores hematopoyéticos, pacientes ingresados en UCI, pacientes con cáncer y pacientes VIH/SIDA. Entre el año 1979 y el 2000 este incremento fue superior al 200%<sup>1</sup>, convirtiéndose en la tercera causa de infección del torrente circulatorio en UCI, con una mortalidad asociada superior al 47%<sup>2</sup>. En España, la incidencia anual de candidemia es de 7,6 casos por 10.000 hospitalizaciones<sup>3</sup>. La tasa bruta de mortalidad oscila entre el 40-75%, y la mortalidad atribuible se ha estimado en un 25-47%<sup>2</sup>.

El impacto de las infecciones fúngicas sobre los costes sanitarios y económicos es elevado y motivo de una preocupación creciente<sup>4</sup>. Los costes directos atribuibles a la infección se deben, en su mayor parte, a la prolongación de la estancia hospitalaria y al consumo de recursos asociados, incluidos el personal sanitario y los procedimientos diagnósticos y terapéuticos<sup>5</sup>. En un estudio realizado en nuestro país en pacientes colonizados en UCI, se observó que en los pacientes colonizados por *Candida* spp. la estancia aumentaba 6,2 días con respecto a los colonizados. En el caso de enfermos infectados el aumento era de 12,7 días. El incremento de costes estimado fue de 8.000€ para los colonizados y de 16.000€ para los infectados. Otros costes relacionados con el manejo de la enfermedad están asociados con los fracasos

del tratamiento y con el manejo de los acontecimientos adversos<sup>6,7</sup>.

Las candidinas son una nueva clase de antifúngicos indicadas, según las guías terapéuticas, como tratamiento de primera elección de la candidemia y otras formas invasoras de *Candida* spp.<sup>8</sup>. Las candidinas son lipopéptidos, cíclicos y naturales, identificados por primera vez en los años setenta durante la búsqueda de nuevos fármacos antiinfecciosos. Se trata de inhibidores competitivos de la  $\beta$ -1,3-D-glucano sintetasa, un complejo enzimático esencial para la síntesis del  $\beta$ -1,3-D-glucano, polisacárido que forma gran parte de la estructura de la pared celular. La clave de la actividad de estos fármacos es la cadena lateral de ácidos grasos unida al extremo N terminal del núcleo. Las cadenas laterales determinan la geometría lineal y lipofilia de la estructura, que se asocian directamente a su actividad<sup>9-11</sup>. Sus perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos tienen un impacto importante sobre el ajuste posológico (tabla 1), y este hecho podría afectar al coste total del tratamiento.

En España, se encuentran disponibles actualmente para el tratamiento de la CI en pacientes adultos no neutropénicos, caspofungina (Cancidas®, Merck Sharp & Dohme)<sup>9</sup>, micafungina (Mycamine®, Astellas Pharma)<sup>10</sup> y anidulafungina (Ecalta®, Pfizer)<sup>11</sup>. Varios estudios multicéntricos aleatorizados fase III han demostrado que caspofungina, micafungina y anidulafungina son eficaces cuando se comparan con los tratamientos estándar.

El elevado impacto económico de la enfermedad, junto con una elevada tasa de mortalidad, hacen necesario conocer la eficiencia de los nuevos antifúngicos comercializados. Por esta razón, en los últimos años, se han realizado diferentes análisis coste-efectividad del tratamiento antifúngico en CI<sup>12-16</sup>.

**Tabla 1** Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las candidinas<sup>9-11</sup>

	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Semivida ( $t_{1/2}$ )	9-11 h	15-17 h	26,5 h
Unión a proteínas	~ 97%	> 99%	99 %
Volumen de distribución	No determinado	0,39 l/kg	30-50 l
Metabolismo	Hepático vía hidrólisis y N-acetilación Degradación química espontánea a péptido de anillo abierto	Hepático vía arilsulfatasa y COMT, respectivamente, e hidroxilación vía CYP3A (vía menor)	Degradación química no enzimática lenta a péptido de anillo abierto (sin actividad antimicótica), que luego se convierte en productos de desecho peptídicos
Interacciones	Ciclosporina, tacrolimus, rifampicina, efavirenz, dexametasona, carbamazepina	Sirolimus, nifedipina, itraconazol	No conocidas
Ajuste de dosis en poblaciones especiales	Requeridos por peso <sup>a</sup> y en insuficiencia hepática (moderada)	No utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave <sup>b</sup>	No conocidas

COMT: catecol-O-metiltransferasa.

<sup>a</sup> En pacientes que pesen más de 80 kg, después de la dosis de carga inicial de 70 mg, se recomienda caspofungina 70 mg a diario.<sup>b</sup> En la actualidad no se dispone de suficientes datos relativos al uso de micafungina en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda su uso en dichos pacientes.

El objetivo del presente análisis fue estimar el coste asociado al tratamiento intravenoso (IV) en primera línea con cada una de las candidinas disponibles en pacientes adultos no neutropénicos con CI, siguiendo la perspectiva de la Farmacia Hospitalaria en España.

## Métodos

### Descripción del modelo

Con el programa Microsoft Excel 2003 se ha desarrollado un modelo de análisis de costes para calcular el coste del tratamiento de cada una de las candidinas comercializadas en el tratamiento IV de primera línea de la CI en el paciente adulto no neutropénico en España (con peso superior a 40 kg), siguiendo las recomendaciones nacionales e internacionales para el desarrollo de este tipo de análisis<sup>17,18</sup> (fig. 1). También se ha evaluado el impacto que supondría tratar a una cohorte hipotética de pacientes con cada una de las opciones evaluadas de acuerdo a las asunciones realizadas.

El modelo se ha elaborado en base a la perspectiva del proveedor de servicios farmacológicos, es decir, la Farmacia Hospitalaria, y considera que todos los pacientes con CI son hospitalizados y que comienzan un tratamiento antifúngico IV en el ámbito hospitalario con una de las candidinas evaluadas. Además, se asume que una vez iniciado el tratamiento, los pacientes continúan con esa misma terapia con un cumplimiento completo del tratamiento, durante todo el horizonte temporal del estudio.

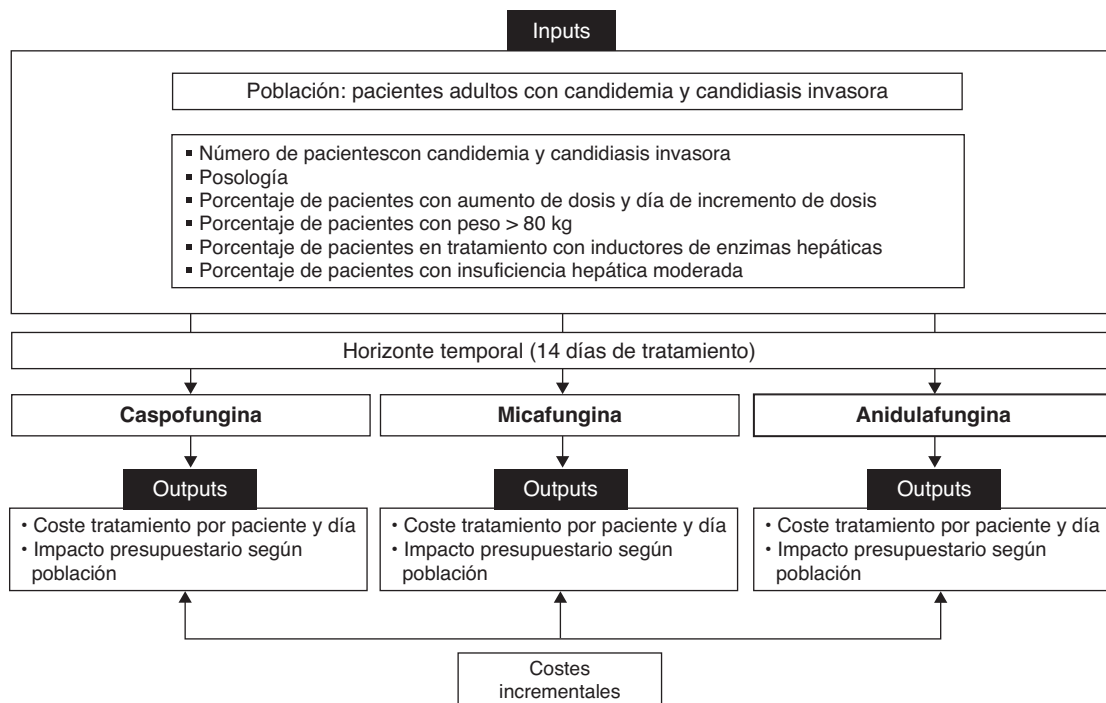
En el caso base, se ha utilizado un horizonte temporal de 14 días, ya que es la duración IV mínima recomendada que aparece en las fichas técnicas de las opciones evaluadas<sup>9-11</sup>,

así como en las guías de práctica clínica de la Infectious Diseases Society of America<sup>8</sup>. Al utilizarse un horizonte temporal menor de 1 año, no se ha aplicado ninguna tasa de descuento a los costes. El modelo considera que la duración del tratamiento intrahospitalario es igual para las tres alternativas en estudio.

### Alternativas terapéuticas

Las características farmacológicas de las candidinas comparadas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) son distintas, destacando la necesidad de cambios posológicos en el caso de caspofungina y micafungina. Así, la posología de caspofungina depende del peso y de la función hepática del paciente. En un paciente de peso menor a 80 kg y función hepática normal, se administra una dosis de carga inicial de 70 mg el primer día de tratamiento, seguida de 50 mg diarios posteriormente. En pacientes con peso mayor a 80 kg, después de la dosis de carga inicial de 70 mg, se recomienda una dosis de 70 mg/día. Los pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada (7 a 9 puntos en la escala de Child-Pugh) deben ser tratados con una dosis diaria de 35 mg de caspofungina, tras la dosis inicial de carga de 70 mg<sup>9</sup>. Los limitados datos disponibles sugieren que, cuando se coadministra caspofungina en pacientes adultos con ciertos inductores de enzimas metabólicas, se debe aumentar la dosis diaria hasta 70 mg, después de la dosis inicial de carga de 70 mg.

La pauta posológica de micafungina también depende del peso del paciente. En el tratamiento de la CI la dosis diaria recomendada en pacientes de peso superior a 40 kg es de 100 mg/día. Si la respuesta del paciente no es la adecuada, por ejemplo, si los cultivos siguen siendo positivos o si su



**Figura 1** Diseño del modelo de análisis de costes del tratamiento de la candidiasis invasora con candidinas en pacientes adultos no neutropénicos con candidinas.

cuadro clínico no mejora, la dosis puede incrementarse a 200 mg/día<sup>10</sup>.

Anidulafungina es la única candidina que no requiere ajuste de dosis según peso y función hepática y renal, ni siquiera en aquellos que están sometidos a diálisis. Se administra en una dosis de carga única de 200 mg en el día 1, y posteriormente una dosis de 100 mg/día<sup>11</sup>.

### Costes

Seguendo la perspectiva de la Farmacia Hospitalaria, se han considerado únicamente los costes farmacológicos de las

opciones terapéuticas evaluadas. No se consideran los costes del tratamiento antifúngico una vez el paciente es dado de alta, ni los costes de los posibles tratamientos IV/orales de continuación. Tampoco se han tenido en cuenta los costes de la administración, reconstitución y administración IV al considerar que son muy similares entre las opciones evaluadas. Se ha empleado el precio de la presentación con dosis que mejor se ajustaba a la posología diaria necesaria, con una utilización completa (sin desecho). Para el cálculo del coste de la dosis de 35 mg de caspofungina, y con el fin de ser conservadores, se ha considerado que se obtiene a partir de los viales de 70 mg con reutilización del remanente.

**Tabla 2** Precio (PVL) de cada medicamento según presentación (€, 2010)

Principio activo	Nombre comercial	Forma farmacéutica	Composición cuantitativa	Precio (PVL)
Caspofungina	Cancidas®	Polvo para concentrado para solución para perfusión	70 mg 1 vial	570,81
			50 mg 1 vial	448,76
Micafungina	Mycamine®	Polvo para concentrado para solución para perfusión	100 mg 1 vial	428,57
			50 mg 1 vial	214,29
Anidulafungina	Ecalta®	Polvo para concentrado para solución para perfusión	100 mg 1 vial	360,00

**Tabla 3** Coste por día y posología diaria de cada medicamento evaluado (€, 2010)

Tratamiento y dosis	Dosis por día (mg)	Coste por día (€)
<i>Caspofungina</i>		
Dosis de carga	70	570,81
Dosis de mantenimiento (pacientes < 80 kg)	50	448,76
Dosis de mantenimiento (pacientes > 80 kg) <sup>a</sup>	70	570,81
Dosis de mantenimiento IHM (Child-Pugh 7-9) <sup>b</sup>	35	285,41
<i>Micafungina</i>		
Dosis inicial	100	428,57
Dosis de mantenimiento	100	428,57
Dosis de mantenimiento <sup>c</sup>	200	857,14
<i>Anidulafungina</i>		
Dosis de carga	200	720,00
Dosis de mantenimiento	100	360,00

IHM: insuficiencia hepática moderada.

<sup>a</sup> En pacientes de más de 80 kg de peso tras la dosis de carga inicial de 70 mg, se recomienda el mantenimiento con una dosis de 70 mg/día<sup>11</sup>.

<sup>b</sup> En pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), se recomienda una dosis diaria de 35 mg de caspofungina basándose en los datos farmacocinéticos. Se debe administrar una dosis de carga inicial de 70 mg en el día 1<sup>9</sup>. El coste por día se ha calculado usando un vial de 70 mg.

<sup>c</sup> Si la respuesta del paciente es inadecuada, por persistencia de cultivos o si su cuadro clínico no mejora, la dosis puede aumentarse hasta 200 mg/día<sup>10</sup>.

El análisis está calculado a precio de venta del laboratorio (PVL) de los medicamentos<sup>19</sup> (tabla 2), con fecha agosto de 2010.

## Análisis de costes de la cohorte hipotética.

### Caso base

En el escenario del caso base se ha considerado una población hipotética de 100 pacientes adultos no neutropénicos con candidemia o CI, con un peso superior a 40 kg, tratados durante 14 días<sup>9-11</sup> de acuerdo a las siguientes asunciones: a) un 10,9% de los pacientes presenta insuficiencia hepática moderada (7-9 puntos en la escala Child-Pugh)<sup>20</sup>; b) un 10% de los pacientes tiene un peso superior a 80 kg o está en tratamiento con ciertos inductores de enzimas hepáticas, y c) en base a un estudio pivotal de micafungina, se asume que un 11% de los pacientes precisan aumento de dosis por respuesta inadecuada<sup>21</sup>, con la asunción de que este incremento debe efectuarse tras una media de 7 días de tratamiento desde la dosis de carga inicial.

### Análisis de sensibilidad

Para comprobar la robustez de los resultados se han realizado análisis de sensibilidad univariantes que evalúan el impacto de los parámetros con más incertidumbre: a) día de incremento de la dosis de micafungina en aquellos pacientes que requieren un aumento de dosis; b) pacientes con incremento de dosis de micafungina; c) pacientes con peso mayor a 80 kg o en tratamiento con inductores de enzimas metabólicas, y d) pacientes con insuficiencia hepática moderada. Asimismo, se ha modificado la duración del tratamiento desde 12<sup>22</sup> a 15 días<sup>21</sup>.

## Resultados

En la tabla 3 se observan las dosis y el coste por día según la posología de cada alternativa comparada. La dosis de carga se refiere a la dosis del primer día de tratamiento antifúngico y la dosis de mantenimiento a las dosis en los días posteriores al día de la dosis de carga.

### Coste del tratamiento IV por paciente

En el caso base, considerando un horizonte temporal de tratamiento de 14 días, el coste del tratamiento con caspofungina varía en un rango que oscila entre 4.281 € y 7.991 €, dependiendo del peso del paciente y de la función hepática. El coste total de micafungina por paciente y episodio de CI es de 6.000 € o de 9.000 €, según se precisen dosis de 100 mg/día o de 200 mg/día (cuando la respuesta no es la adecuada). Finalmente, el coste total por paciente y episodio de CI tratado con anidulafungina permanece constante en 5.400 € (tabla 4).

### Coste del tratamiento IV para una cohorte de 100 pacientes

En la tabla 4 se observa que en el caso base (14 días de tratamiento), el coste total del tratamiento de una cohorte hipotética de 100 pacientes adultos no neutropénicos con candidemia y candidiasis invasora, y peso mayor de 40 kg, varía entre 540.000 €, 631.459 € y 632.998 € con anidulafungina, caspofungina y micafungina, respectivamente, dependiendo del ajuste de dosis requerido. Por tanto, la utilización de anidulafungina en sustitución de caspofungina o micafungina en 100 pacientes durante 14 días de tratamiento produciría un ahorro de costes directos en el

**Tabla 4** Coste total del tratamiento IV de primera línea con una candina durante 14 días (caso base; CB)<sup>9-11</sup> para un paciente adulto y para una cohorte de 100 pacientes adultos durante 14 días (CB), 12 días (análisis de sensibilidad; AS)<sup>22</sup> y 15 días (AS)<sup>21</sup> no neutropénicos con candidiasis invasora o candidemia con cada candina evaluada (€, 2010)

Horizonte temporal	1 paciente			100 pacientes	100 pacientes	100 pacientes
	CB 14 días			CB 14 días	AS 12 días	AS 15 días
Tratamiento	Peso < 80 kg	Peso > 80 kg	Puntuación Child-Pugh (7 - 9) <sup>c</sup>			
<i>Caspofungina</i>	<b>6.404,69</b>	<b>7.991,34</b>	<b>4.281,08</b>	<b>631.458,65<sup>b</sup></b>	<b>543.092,86<sup>b</sup></b>	<b>675.641,54<sup>b</sup></b>
Día 1 (carga)	570,81	570,81	570,81			
Días 2 - 14 (mantenimiento)	5.833,88	7.420,53	3.710,27			
<i>Micafungina</i> (100 mg/día)	<b>5.999,98</b>	<b>5.999,98</b>	<b>5.999,98</b>	<b>632.997,89<sup>d</sup></b>	<b>537.855,35<sup>d</sup></b>	<b>680.569,16<sup>d</sup></b>
Día 1 (inicial)	428,57	428,57	428,57			
Días 2 - 14 (mantenimiento)	5.571,41	5.571,41	5.571,41			
<i>Micafungina</i> (100 mg/día y respuesta inadecuada)	<b>8.999,97</b>	<b>8.999,97</b>	<b>8.999,97</b>			
Día 1 (inicial)	428,57	428,57	428,57			
Día 2 - 7 (mantenimiento)	2.571,42	2.571,42	2.571,42			
Días 8 - 14 (mantenimiento) <sup>a</sup>	5.999,98	5.999,98	5.999,98			
<i>Anidulafungina</i>	<b>5.400,00</b>	<b>5.400,00</b>	<b>5.400,00</b>	<b>540.000,00</b>	<b>468.000,00</b>	<b>576.000,00</b>
Día 1 (carga)	720,00	720,00	720,00			
Días 2 - 14 (mantenimiento)	4.680,00	4.680,00	4.680,00			

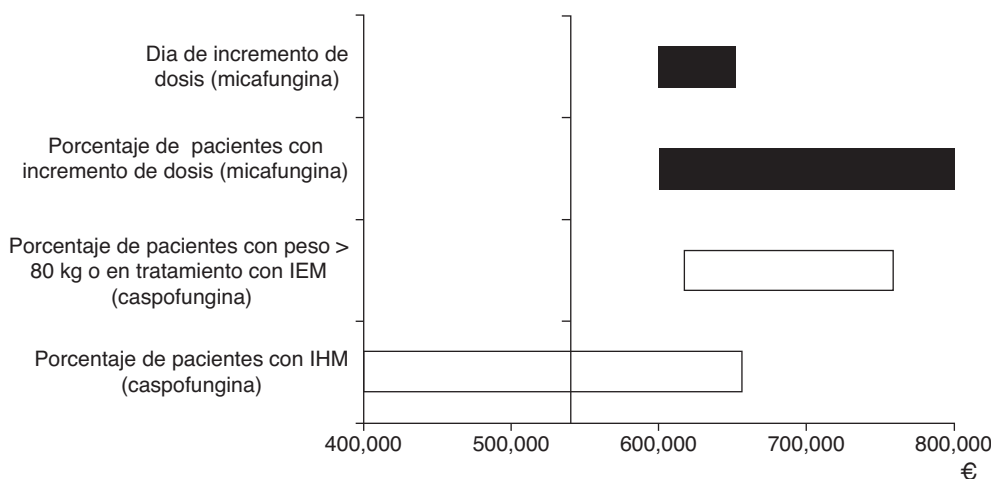
<sup>a</sup> En el modelo se asume que el aumento de dosis de micafungina (200 mg/día) se produce a mitad del tratamiento (día 7).

<sup>b</sup> Porcentaje de pacientes peso > 80 kg o en tratamiento con inductores de enzimas metabólicas: 10% (asunción).

<sup>c</sup> Porcentaje de pacientes con insuficiencia hepática moderada: 10,9%<sup>20</sup>.

<sup>d</sup> Porcentaje de pacientes que requieren aumento de dosis de micafungina: 11%<sup>21</sup>. El aumento de dosis en el 11% de los pacientes se produce en el día 7.





**Figura 2** Coste total de 100 pacientes adultos no neutropénicos con candidiasis invasora tratados durante 14 días con cada una de las candidinas (€, 2010). Representación gráfica del análisis de sensibilidad en forma de diagrama de tornado. IEM: inductores de enzimas metabólicas; IHM: insuficiencia hepática moderada.

presupuesto hospitalario de 91.459 € a 92.998 €. A medida que aumenta la duración del tratamiento, se incrementa el ahorro conseguido con anidulafungina frente a caspofungina y micafungina.

### Análisis de sensibilidad

Cuando se considera el mejor escenario para cada antifúngico, aquél en el que no es necesario un aumento de dosis, anidulafungina fue un tratamiento que ahorró costes en comparación con caspofungina y micafungina. El diagrama de tornado muestra que con un escenario con un porcentaje de pacientes con insuficiencia hepática moderada mayor del 48 %, caspofungina representa un ahorro de costes frente a anidulafungina (fig. 2).

### Discusión

En la toma de decisiones sanitarias aparece la necesidad de utilizar como criterio adicional al de la evidencia clínica, el de la evaluación de la eficiencia y del análisis de costes e impacto presupuestario de las distintas opciones terapéuticas<sup>23,24</sup>. En el tratamiento de infecciones fúngicas, la disponibilidad de varios medicamentos con un perfil innovador en eficacia y seguridad, pero que conllevan un importante gasto farmacológico, hacen que la elección terapéutica más adecuada sea complicada. En un revisión publicada recientemente, se establece que las estancias hospitalarias son los recursos, junto con los costes de adquisición de los nuevos agentes antifúngicos (aunque con un porcentaje inferior al de otras variables), con mayor impacto en el coste de la enfermedad<sup>5</sup>. De esta forma, el análisis de costes del empleo de cada una de las candidinas en el tratamiento de la CI podría contribuir a optimizar los presupuestos existentes de la CI asegurando la sostenibilidad de un sistema sanitario universal e integral con fondos públicos. En este sentido, se dispone de información limitada sobre estudios económicos en pacientes no neutropénicos

con candidemia y CI que reciben tratamiento con candidinas en España.

El presente análisis aporta datos sobre los costes asociados al uso de las candidinas en el tratamiento de pacientes adultos no neutropénicos con CI en España. Los resultados del análisis demuestran que anidulafungina consigue un ahorro promedio de costes directos farmacológicos en comparación con caspofungina o micafungina. Estos resultados se deben fundamentalmente a su perfil farmacocinético y ausencia de interacciones, que permiten estimar una dosis y un coste predecible para todos los pacientes. El análisis de sensibilidad realizado muestra que el parámetro con mayor influencia sobre los resultados es el porcentaje de pacientes con insuficiencia hepática moderada, ya que influye en la dosis de mantenimiento de caspofungina.

El análisis no está exento de una serie de limitaciones. La principal es que el modelo analiza únicamente el impacto presupuestario relacionado con el coste de adquisición farmacológico del tratamiento de la CI, pero no incluye otros aspectos específicos de las diferentes alternativas terapéuticas, como el abordaje y seguimiento de las reacciones adversas o el coste de los fracasos terapéuticos que habitualmente conllevan una prolongación significativa de la estancia hospitalaria. Tampoco se han considerado los costes relacionados con la administración IV (material necesario y tiempo empleado en la preparación y administración) y otros costes directos o indirectos por estimarse similares entre las tres opciones evaluadas.

Además, se ha considerado la posología recomendada en las fichas técnicas de los tres medicamentos<sup>9-11</sup>. Sin embargo, un estudio reciente que ha descrito el patrón de utilización y la dosificación de las tres candidinas evaluadas en una muestra de pacientes muy elevada demuestra que aunque las dosis de carga y mantenimiento de los corresponden mayoritariamente con las dosis recomendadas en ficha técnica, esta situación no se cumple en el caso de los pacientes tratados con micafungina, en los que una elevada proporción de pacientes tratados con esta candidina recibió dosis de

carga de 150 mg, y dosis de mantenimiento frecuentemente superiores a 100 mg<sup>25</sup>.

Todos los parámetros descritos anteriormente pueden influir en el coste global<sup>26</sup>. Además de las diferencias encontradas en el coste del tratamiento con cada candina en el presente análisis, son necesarias más evidencias que nos permitan concluir que el empleo de una u otra candina supone un impacto considerable en otro tipo de costes (como disminución de estancia hospitalaria o UCI, manejo de efectos adversos, etc.). En este sentido, solo anidulafungina ha demostrado reducir la estancia hospitalaria y de UCI de los pacientes con CI<sup>27</sup> y ser una estrategia coste-efectiva en España<sup>16</sup>.

Algunos hospitales están considerando al tratamiento de las infecciones fúngicas como un foco de gasto farmacológico de muy alto nivel, viéndose obligados a desarrollar programas de vigilancia y control presupuestario. Evidentemente, una restricción indiscriminada de la partida económica destinada al uso de los nuevos antifúngicos podría llevar asociada una prescripción ineficaz de estos fármacos con un incremento en la mortalidad de los pacientes con infecciones graves<sup>5</sup>. Sin embargo, la utilización de estudios de análisis de costes o de impacto presupuestario comprensibles, transparentes y reproducibles que evalúen el impacto económico de los nuevos tratamientos como el realizado en el presente artículo por parte de los Comités de Evaluación de Medicamentos y de los farmacéuticos hospitalarios, conllevaría una utilización racional y eficiente de los medicamentos en su incorporación en las guías farmacoterapéuticas en el hospital<sup>28-30</sup>.

En este sentido, a pesar de la limitación en la interpretación de los resultados de la incorporación exclusiva de los costes farmacológicos de las candidinas, el estudio aporta información relevante para la toma de decisiones cuando la perspectiva hospitalaria y destaca el hecho de que cuando se comparan distintas alternativas terapéuticas con costes de adquisición similares, el hecho de que alguna de las moléculas no requiera ajustes de dosis permite predecir con mayor precisión el impacto presupuestario que conllevará su utilización. Adicionalmente, estas modificaciones de dosis están asociadas normalmente con un incremento en los costes derivados de su utilización frente a las opciones que se administran a dosis constantes. Así, a diferencia de los pacientes tratados con caspofungina y micafungina, aquéllos tratados con anidulafungina no requieren ajustes de dosis. Esta característica conlleva que la utilización de anidulafungina, en sustitución de caspofungina y micafungina, en los pacientes no neutropénicos con candidemia y candidiasis invasora reduciría el coste del tratamiento por episodio. En conclusión, el uso de anidulafungina en el tratamiento de los pacientes no neutropénicos con candidemia y candidiasis invasora es una opción eficiente, entre las diferentes candidinas, que produce un ahorro de costes al Sistema Nacional de Salud, facilitando el control presupuestario de la utilización de estas candidinas en el ámbito hospitalario.

## Financiación

Este trabajo ha sido realizado con una ayuda no condicionada de Pfizer.

Miguel A. Casado ha recibido honorarios para este proyecto como consultor de Pfizer, España.

## Conflicto de intereses

Mercedes García-Vargas, Nuria Mir y Andoni Barrueta trabajan en Pfizer, España.

## Bibliografía

- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546–54.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39:309–17.
- Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32 Suppl 2:S87–91.
- Slavin M, Fastenau J, Sukarom I, Mavros P, Crowley S, Gerth WC. Burden of hospitalization of patients with Candida and Aspergillus infections in Australia. *Int J Infect Dis.* 2004;8:111–20.
- Grau S, Álvarez-Lerma F. Farmacoeconomía de la infección en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21(Núm. Ext. 1):26–34.
- Craver CW, Blanchette CM, Gasper S. Cost and outcomes associated with fluconazole treatment failure for invasive Candida infection in hospitalized patients. *ASHP 2006. Poster; 252E.*
- Wingard JR, Herbrecht P, Mausekoff J, Schlämmer HT, Voronik A, Roberts CS. Resource use and cost of treatment with voriconazole or conventional amphotericin B for invasive aspergillosis. *Transpl Infect Dis.* 2007;9:182–8.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr DK, Calandra TF, Edwards Jr JE, et al. Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503–35.
- European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for caspofungin [consultado 24 Oct 2010]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/candidas/emea-combined-h379es.pdf>
- European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for micafungin [consultado 24 Oct 2010]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/mycamine/mycamine.htm>
- European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for anidulafungin [consultado 24 Oct 2010]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ecalta/emea-combined-h788es.pdf>
- Wingard JR, Wood CA, Sullivan E, Berger ML, Gerth WC, Mansley EC. Caspofungin versus amphotericin B for candidemia: a pharmacoeconomic analysis. *Clin Ther.* 2005;27:960–9.
- Sidhu MK, van Engen AK, Kleintjens J, Schoeman O, Palazzo M. Cost-effectiveness analysis of micafungin versus caspofungin for treatment of systemic Candida infections in the UK. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2049–59.
- Cornely OA, Sidhu M, Odeyemi I, van Engen AK, van der Waal JM, Schoeman O. Economic analysis of micafungin versus intravenous amphotericin B for treatment of candidaemia and invasive candidiasis in Germany. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1743–53.
- Earnshaw SR, Graham CN, Gasper S. Cost-effectiveness of anidulafungin therapy in confirmed candidemia and other forms of invasive candidiasis. En: 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 2007.
- Grau S, García Vargas M, Martí B, Mir N. Cost-effectiveness of anidulafungin in confirmed candidemia and other invasive



- candida infections in Spain. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 16–19 May 2009, Helsinki, Finland. Póster P-1745.
17. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics Span Res Art.* 2005;2:64–78.
  18. Nauskopf JA, Annemans SD, Caro J, Mullins D, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices-budget impact analysis. *Value Health.* 2007;10:336–47.
  19. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos. Consejo Plus 2010. Madrid [consultado 24 Oct 2010]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/>
  20. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PGH. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients-A prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2007;35:1099–104.
  21. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al., Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007;369:1519–27.
  22. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al., Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002 Dec 19;347:2020–9.
  23. Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics.* 2001;19:855–67.
  24. Chambers M, Hutton J, Nuijten M. Budget impact analysis for health technology appraisal: development and application within the NICE appraisal process. *J Clin Excellence.* 2002;4:203–6.
  25. Chandwani S, Wentworth C, Burke TA, Patterson TF. Utilization and dosage pattern of echinocandins in US hospital practice. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:385–93.
  26. Grau-Cerrato S, Fernández-Quirante O. Farmacoeconomía del tratamiento de las candidiasis invasoras. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26:90–3.
  27. Kett DH, Reboli A, Rotstein C, Shorr AF, Gasper S, Schlamm H. An evaluation of hospital length of stay in intensive care patients with invasive candidiasis treated with anidulafungin versus fluconazole. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(Suppl 7);S278. Abstract P1026.
  28. Chen LC, Ashcroft DM, Elliott RA. Do economic evaluations have a role in decision-making in Medicine Management Committees? A qualitative study. *Pharm World Sci.* 2007;29:661–70.
  29. van Gool K, Gallego G, Haas M, Viney R, Hall J, Ward R. Economic evidence at the local level: options for making it more useful. *Pharmacoeconomics.* 2007;25:1055–62.
  30. Osakidetza. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario. Anidulafungina [consultado 24 Oct 2010]. Disponible en: [http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/es/contenidos/informacion/comite\\_evaluacion/es\\_ce/adjuntos/Anidulafungina\\_informe\\_definitivo.pdf](http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/es/contenidos/informacion/comite_evaluacion/es_ce/adjuntos/Anidulafungina_informe_definitivo.pdf)