

## Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - BrCAST

### Justificativa para os pontos de corte clínicos do BrCAST/EUCAST

<b>Agente</b>	<b>Rezafungina</b>	
<b>Versão atual</b>	<b>2.0</b>	<b>26 de junho de 2025</b>
Versão anterior	1.0	09 de fevereiro de 2024

## Prefácio

### **BrCAST/EUCAST**

O Comitê Europeu de Testes de Sensibilidade Antimicrobiana (EUCAST) é organizado pela Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID), pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) e pelos comitês nacionais ativos de pontos de corte de antimicrobianos na Europa. O EUCAST foi estabelecido pela ESCMID em 1997, foi reestruturado em 2001-2002 e está em operação em sua forma atual desde 2002. A missão atual do EUCAST é padronizar os pontos de corte clínicos para medicamentos existentes na Europa, determinar pontos de corte clínicos para novos medicamentos, definir pontos de corte epidemiológicos (microbiológicos), revisar os pontos de corte conforme necessário, padronizar a metodologia para testes de sensibilidade antimicrobiana, desenvolver um site com distribuições de concentrações inibitórias mínimas (CIMS) e diâmetros de halos de agentes antimicrobianos para uma ampla microrganismos e articular-se com agências governamentais europeias e redes europeias envolvidas com resistência antimicrobiana e vigilância de resistência. Informações sobre BrCAST/EUCAST e pontos de corte do BrCAST/EUCAST estão disponíveis no site do BrCAST/EUCAST em <https://brcast.org.br/subcomite-de-antifungicos/> <http://www.eucast.org>.

### **Documentos de justificativa do BrCAST/EUCAST**

Os documentos de justificativa do BrCAST/EUCAST resumem as informações que fundamentam os pontos de corte clínicos do BrCAST/EUCAST.

### **Disponibilidade dos documentos do BrCAST/EUCAST**

Todos os documentos do BrCAST/EUCAST estão disponíveis no site do BrCAST/EUCAST em <http://www.eucast.org> <https://brcast.org.br/subcomite-de-antifungicos/>

### **Citação dos documentos do BrCAST/EUCAST**

Os direitos autorais de todos os documentos e dados publicados no site do BrCAST/EUCAST permanecem com o BrCAST/EUCAST. Todos estão disponíveis gratuitamente para reutilização, desde que haja referência ao site do BrCAST/EUCAST e que os documentos e dados não sejam revendidos. Qualquer publicação secundária dos dados deve ser referenciada com a declaração de que "Estes dados (ou este documento) foram produzidos em parte no âmbito de contratos de serviço do ECDC, são disponibilizados gratuitamente pelo BrCAST/EUCAST e podem ser acessados gratuitamente no site do BrCAST/EUCAST [www.eucast.org](http://www.eucast.org). As recomendações do BrCAST/EUCAST são atualizadas com frequência e as versões mais recentes estão disponíveis em <https://brcast.org.br/subcomite-de-antifungicos/> "

Este documento de justificativa deve ser citado como: "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Rezafungin: Rationale for the clinical breakpoints, version 2025." <http://www.eucast.org>.

## 1. Introdução

A rezafungina é um agente antifúngico de última geração, derivado da anidulafungina, da classe das equinocandinas. O composto apresenta peso molecular de 1226 g/mol para a forma base e de 1285 g/mol para o sal acetato, sendo este último o medicamento formulado. A rezafungina é um hexapeptídeo cíclico com cauda lipofílica. Apresenta potência e espectro de atividade *in vitro* típicos das equinocandinas, mas possui uma característica estrutural distinta: uma porção de colina na posição C5 da ornitina, que confere maior estabilidade metabólica (1, 2), resultando em meia-vida mais longa (3, 4) e permitindo um regime de dosagem de uma vez por semana, em comparação com o regime de uma vez ao dia obrigatório para as equinocandinas atualmente comercializadas.

A atividade *in vitro* da rezafungina contra espécies de *Candida* não é uniforme. As espécies mais frequentemente associadas a infecções humanas incluem *C. albicans*, *C. auris*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*, das quais todas, exceto *C. parapsilosis*, apresentam baixos valores de CIM para rezafungina. A razão subjacente para os CIMs mais elevados em *C. parapsilosis* (e *C. guilliermondii*) é a presença de uma substituição natural de aminoácidos em uma região *hotspot* da enzima-alvo, conhecida por conferir resistência em outras espécies. Portanto, a identificação das espécies é importante e todos os esforços devem ser feitos para identificar *Candida* em nível de espécie (5).

Alguns isolados adquiriram resistência com CIMs elevadas e mutações em genes-alvo de *fks*, conferindo resistência cruzada às equinocandinas (6). Assim como as outras equinocandinas, a rezafungina não é fungicida contra fungos filamentosos, mas apresenta atividade *in vitro* e em modelos animais contra *Aspergillus* spp. (incluindo cepas resistentes a azólicos) e *Pneumocystis* (7, 8).

A propensão ao desenvolvimento de resistência à rezafungina durante os ensaios de frequência de mutação espontânea *in vitro* e de passagem em série foi consistente com a observada nas equinocandinas comparadoras (9). Mutantes de rezafungina selecionados *in vitro* apresentaram mutações em regiões *hotspot* de FKS1 e FKS2, como esperado, e conferiram resistência cruzada a outras equinocandinas (9).

A rezafungina é indicada para o tratamento da candidemia e da candidíase invasiva.

## 2. Dosagem

Esquema de dosagem padrão

Tratamento de candidemia e candidíase invasiva: infusão intravenosa: dose única de ataque de 400 mg no 1º dia, seguida de dose de 200 mg no 8º dia e, posteriormente, uma vez por semana.

Esquema de dose máxima

Como acima

Formulações disponíveis

IV

<b>3a. Distribuição de CIM* (números) e valores de ponto de corte epidemiológico (ECOFF) (mg/L)</b>																			
<b>Organismo</b>	<b>N</b>	<b>0,0002</b>	<b>0,0005</b>	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>0,004</b>	<b>0,008</b>	<b>0,016</b>	<b>0,03</b>	<b>0,06</b>	<b>0,125</b>	<b>0,25</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>&gt;8</b>	<b>ECOFF</b>
<i>Candida albicans</i>	154	1	9	71	56	13	3			1									0,008
<i>Candida auris</i>	149				2	6	22	44	50	17	5	2		1					0,125
<i>Candida dubliniensis</i>	151	1	2	8	36	81	21	2											0,016
<i>Candida glabrata</i>	153				2	41	100	8	1				1						0,016
<i>Candida krusei</i>	154				1		59	86	6	2									0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	203										2	24	60	76	30	10		1	4
<i>Candida tropicalis</i>	153				4	54	62	32	1										0,03

\*Os dados de distribuição de CIM apresentados para cada espécie são combinados de 6 laboratórios (5 na Europa e 1 nos EUA) (10). Os valores de CIM de rezafungina foram determinados de acordo com a metodologia de microdiluição em caldo BrCAST/EUCAST E,Def 7.4, que especifica o uso do meio de cultura RPMI 1640 contendo 0,002% de Tween 20 para o teste de rezafungina (11),

A tabela inclui as distribuições da concentração inibitória mínima (CIM) disponíveis no momento em que os pontos de corte foram definidos. Elas representam distribuições combinadas de múltiplas fontes e de múltiplos períodos de tempo. As distribuições são usadas para definir os valores do ponto de corte epidemiológico (ECOFF) e fornecem indicações sobre as CIMs para organismos com mecanismos de resistência adquiridos ou mutacionais. Elas não devem ser usadas para inferir taxas de resistência. Quando não há evidências suficientes, nenhum ECOFF foi determinado (ND).

### 3b. Distribuições de CIM (%)# e valores de corte epidemiológico (ECOFF) (mg/L)

Organismo *	N	0,0002	0,0005	0,001	0,002	0,004	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	>8	ECOFF
<i>Candida albicans</i>	154	1	6	46	36	8	2			1									0,008
<i>Candida auris</i>	149				1	4	15	30	34	11	3	1		1					0,125
<i>Candida dubliniensis</i>	151	1	1	5	24	54	14	1											0,016
<i>Candida glabrata</i>	153				1	27	65	5	1										0,016
<i>Candida krusei</i>	154				1		38	56	4	1									0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	203										1	12	30	37	15	5			4
<i>Candida tropicalis</i>	153				3	35	41	21	1										0,03

# Os valores percentuais são arredondados para o número inteiro mais próximo. Consequentemente, a soma pode variar ligeiramente de 100%,

\* Os dados de distribuição de CIM apresentados para cada espécie são combinados de 6 laboratórios (5 na Europa e 1 nos EUA) (10). Os valores de CIM de rezafungina foram determinados de acordo com a metodologia de microdiluição em caldo BrCAST/EUCAST E, Def 7.4, que especifica o uso do meio de cultura RPMI 1640 contendo 0,002% de Tween 20 para o teste de rezafungina (11).

A tabela inclui as distribuições de concentração inibitória mínima (CIM) disponíveis no momento em que os pontos de corte foram definidos. Elas representam distribuições combinadas de diversas fontes e períodos. As distribuições são usadas para definir os valores de corte epidemiológico (ECOFF) e fornecem indicações sobre as CIMs para organismos com mecanismos de resistência adquiridos ou mutacionais. Elas não devem ser usadas para inferir taxas de resistência. Quando não há evidências suficientes, nenhum ECOFF foi determinado (ND).

#### 4. Farmacocinética (PK)

Dosagem (mg)	Infusão IV de dose única de 400 mg durante 1 h (Indivíduos saudáveis)	Infusão IV de dose única de 400 mg durante 1 h (Pacientes)
C <sub>max</sub> (mg/L), média±SD (n)	22,24±4,79 <sup>a</sup> (n=94)	18,76±6,45 <sup>d</sup> (n=167)
C <sub>min</sub> (mg/L), média ±SD (n)	3,33±0,74 <sup>a</sup> (n=94)	2,29±1,07 <sup>d</sup> (n=167)
CL (mL/min), média ±SD (n)	3,59±0,66 <sup>b</sup> (n=6)	
t <sub>1/2</sub> (h), média ±SD (n)	132,76±12,25 <sup>b</sup> (n=6)	
AUC <sub>0-168</sub> (mg·h/L), média ±SD (n)	1091,51±215,16 <sup>a</sup> (n=94)	798,61±295,12 <sup>d</sup> (n=167)
Fração não ligada (%),	2,6 <sup>c</sup> (variação 2,0-3,6%)	
V <sub>ss</sub> (L), média±SD (n)	34,43±5,24 <sup>b</sup> (n=6)	
Comentários	<p>Abreviações: C<sub>max</sub> – Concentração plasmática máxima; C<sub>min</sub> – Concentração plasmática mínima; Cl – depuração corporal total, t<sub>1/2</sub> – meia-vida terminal; AUC<sub>0-168</sub> – Área sob a curva de concentração plasmática-tempo de 0 a 168 h após a dose; V<sub>ss</sub> – volume de distribuição no estado estacionário,</p> <p>Notas explicativas:</p> <p><sup>a</sup> Exposição prevista para indivíduos saudáveis, derivada de um modelo farmacocinético populacional baseado em dados agrupados de 5 estudos de Fase 1, um estudo de Fase 2 (12) e um estudo de Fase 3 (13), totalizando 277 indivíduos, dos quais 167 foram diagnosticados com candidemia e/ou candidíase invasiva (dados em arquivo).</p> <p><sup>b</sup> Dados de estudo de dose única ascendente em indivíduos saudáveis que receberam rezafungina administrada como dose única de 400 mg (infusão IV durante 1 hora).</p> <p><sup>c</sup> Ligação proteica determinada no plasma humano saudável por meio de ultrafiltração (14, 15).</p> <p><sup>d</sup> Exposição prevista para pacientes, derivada do modelo farmacocinético populacional (dados em arquivo).</p> <p>E a fração livre em pacientes foi estimada em aproximadamente 2,7 vezes maior do que a observada em indivíduos saudáveis (dados em arquivo).</p> <p>As células ficam em branco quando os dados não estão disponíveis.</p>	

5. Farmacodinâmica (PD)						
Dados de animais	Modelo murino neutropênico de candidíase invasiva (3 camundongos por grupo)					
Índice PK/PD	<i>C. albicans</i> <sup>a</sup> (4 cepas) (16)	<i>C. dubliniensis</i> <sup>b</sup> (4 cepas) (17)	<i>C. glabrata</i> <sup>c</sup> (3 cepas) (14)	<i>C. parapsilosis</i> <sup>d</sup> (3 cepas) (16)	<i>C. tropicalis</i> <sup>e</sup> (4 cepas) (17)	<i>C. auris</i> <sup>f</sup> (4 cepas) (18)
fAUC <sub>0-168</sub> /MIC para estase (min – max)	317 (118-786)	485 (220-1346)	2,8 (0,5-6,7)	23,1 (19,5-26,7) <sup>g</sup>	460 (343-881)	127 (0,6-190)
fAUC <sub>0-168</sub> /CIM para redução de 1 log em UFC (min – max)	508 (271-1476)	1954 (462-3314)	16,8 (2,9-20,3)	- <sup>h</sup>	796 (564-1757)	307 (219-849)
Comentários	<p>CIMs para cepas incluídas:</p> <p>a. <i>C. albicans</i> Rezafungina CIMs = 0,002; 0,002; 0,004; 0,008 mg/L</p> <p>b. <i>C. dubliniensis</i> Rezafungina CIMs = 0,004; 0,004; 0,004; 0,008 mg/L</p> <p>c. <i>C. glabrata</i> Rezafungina CIMs = 0,016; 0,5; 0,5 mg/L</p> <p>d. <i>C. parapsilosis</i> Rezafungina CIMs = 0,25; 0,5; 1 mg/L</p> <p>e. <i>C. tropicalis</i> Rezafungina CIMs = 0,002; 0,004; 0,008; 0,008 mg/L</p> <p>f. <i>C. auris</i> Rezafungina CIMs = 0,004; 0,016; 0,03; 16 mg/L</p> <p>g. A estase foi atingida em apenas 2 isolados</p> <p>h. Redução de 1 log não foi obtida</p> <p>As metas de fAUC<sub>0-168</sub>/CIM são calculadas com base no fAUC<sub>0-168</sub> citado na referência relevante, com ligação de proteína de 99,2% em camundongos saudáveis, e a CIM mediana foi determinada pela metodologia de microdiluição em caldo BrCAST/EUCAST E, Def 7.4, contendo 0,002% de Tween 20.</p> <p>As células ficam vazias quando os dados não estão disponíveis.</p>					

## 6. Simulações de Monte Carlo e pontos de corte PK/PD

Um modelo populacional de PK foi desenvolvido com base em dados de cinco estudos de Fase 1, um de Fase 2 e um de Fase 3, e incluiu dados de voluntários saudáveis, de indivíduos com insuficiência hepática e de pacientes com candidemia e/ou candidíase invasiva (12, 13). Dados de estudos de dose única e múltipla, com doses entre 50 mg e 1400 mg, foram incluídos nesta análise. O modelo populacional final da rezafungina foi um modelo de 3 compartimentos com eliminação de primeira ordem, caracterizado pelos parâmetros PK de depuração (CL), volume de distribuição central (V1), parâmetro compartilhado de volume de distribuição periférico entre ambos os compartimentos periféricos (V23), depuração intercompartimental 1 (Q2) e depuração intercompartimental 2 (Q3). A análise de covariáveis identificou os seguintes como preditores estatisticamente significativos da variabilidade de PK: albumina no volume periférico (V23), área de superfície corporal (BSA) na depuração (CL) e os volumes central e periférico (V1 e V23); e o estado da doença na depuração e no volume central (CL e V1). O estado da doença foi definido como pacientes dos estudos de Fases 2 e 3 e indivíduos com insuficiência hepática (os valores exatos de CL, VL e V23 não foram divulgados pela empresa). O modelo de variabilidade incluiu a variabilidade interindividual (IIV) em CL, V1 e V23, bem como suas covariabilidades, e um modelo de variabilidade residual proporcional (VR). Todos os parâmetros de efeito fixo e aleatório, incluindo os dos termos de covariância, foram estimados com precisão razoável (< 39% de erro padrão relativo [EPR]). As magnitudes do IIV foram moderadas para todos os parâmetros: 30,5% de CV para CL, 37,6% de CV para V1 e 29,3% de CV para V23. A redução do Eta ( $\eta$ ) foi baixa em todos os parâmetros (< 11%) e o VR também foi baixo (CV de 9,74%). A avaliação do modelo demonstrou que ele descreveu adequadamente os dados de farmacocinética da rezafungina.

O modelo populacional final da PK da rezafungina e as distribuições das covariáveis demográficas (determinadas como preditores significativos da PK da rezafungina) de pacientes com candidemia e/ou candidíase invasiva inscritos nos estudos de Fase 2 (STRIVE) e de Fase 3 (ReSTORE) foram utilizados para simular um total de 100 ensaios, cada um com 1.000 pacientes virtuais (100.000 pacientes no total). Vetores de covariáveis foram aleatoriamente reamostrados a partir das distribuições observadas nas Fases 2 e 3 e atribuídos aos 100.000 pacientes virtuais. Os pacientes virtuais foram atribuídos ao regime de dosagem de interesse (rezafungina IV: 400 mg na Semana 1, seguida de 200 mg semanalmente por 3 semanas). Todos os parâmetros de efeito fixo e aleatório foram fixados às estimativas finais, e as estimativas bayesianas individuais dos parâmetros farmacocinéticos foram simuladas para cada paciente. Utilizando os parâmetros farmacocinéticos bayesianos e as doses de cada paciente simulado, foram realizadas simulações para prever os perfis de concentração-tempo da rezafungina ao longo de 168 horas após cada dose semanal. O software R foi utilizado para integrar os perfis de concentração-tempo previstos, a fim de obter estimativas semanais de AUC0-168. Para fins de análise de alcance da meta, foi utilizada AUC0-168 após a primeira dose (Dia 1). Um valor de ligação às proteínas plasmáticas de 97,4% (fração livre de 2,6%) foi utilizado para ajustar a AUC0-168 do fármaco "livre" não ligado e para calcular, separadamente, as relações fAUC0-168/CIM para a faixa de valores de CIM de espécies de *Candida* coletadas de pacientes com candidemia e/ou candidíase invasiva inscritos nos estudos STRIVE e ReSTORE. A ligação às proteínas plasmáticas de 97,4% foi determinada em plasma humano saudável por meio de ultrafiltração (dados em arquivo) (13) e representa uma avaliação conservadora da fração livre, visto que, em pacientes, a fração livre foi estimada em aproximadamente 2,7 vezes maior do que em indivíduos saudáveis (dados em arquivo). Portanto, as metas de FC/FC podem ser superestimadas em pelo menos uma diluição. Os resultados das simulações de FC da população são apresentados na Tabela 1 abaixo.

**Tabela 1. Resultados da simulação de Monte Carlo de exposição usando o modelo PK populacional para rezafungina**

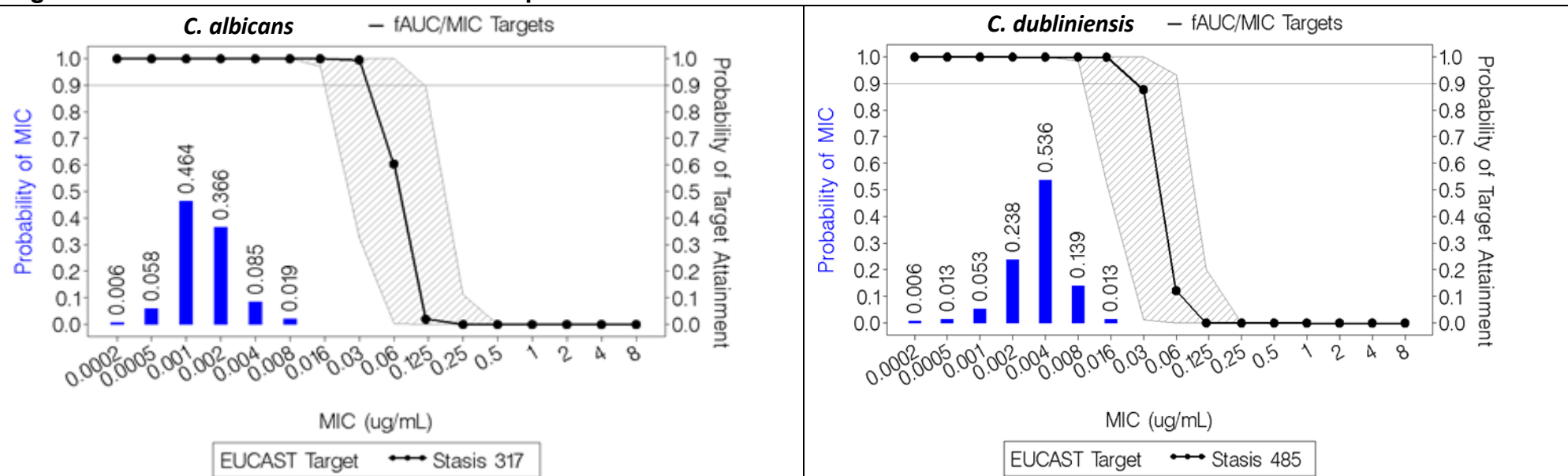
Medidas de Exposição na Semana 1. n = 100000	Média±SD (10 <sup>th</sup> , 90 <sup>th</sup> percentil)
Rezafungina AUC0-168 (mg·h/L)	826,68±252,23 (539,69; 1157,94)
Rezafungina Cmax (mg/L)	19,20±5,92 (11,94; 27,05)
Rezafungina Cmin (mg/L)	2,35±0,89 (1,37; 3,51)
Rezafungina fAUC0-168 (mg·h/L)	21,49±6,56 (14,03; 30,11)

Abreviações: AUC0-168, área sob a curva concentração-tempo do tempo 0 a 168 horas; Cmax, concentração máxima do fármaco; Cmin, concentração mínima do fármaco; f, livre; n, número de pacientes virtuais; DP, desvio padrão.

Como demonstrado, a estase se correlaciona melhor com o resultado clínico em candidíase invasiva em relação a outras equinocandinas (19). as probabilidades percentuais de atingir as metas de PK/PD não clínicas associadas à estase fúngica líquida para *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. auris* foram calculadas e comparadas à distribuição de frequência dos valores de CIM fornecidos na Seção 3.

A probabilidade de atingir o alvo contra espécies de *Candida* usando os alvos de estase mediana (linha preta sólida), mínima e máxima (região sombreada) apresentados na Seção 6 é exibida nas Figuras 1 a 3, e os gráficos de linha das razões médias de fAUC0 168/MIC versus CIM por espécie são apresentados na Figura 4.

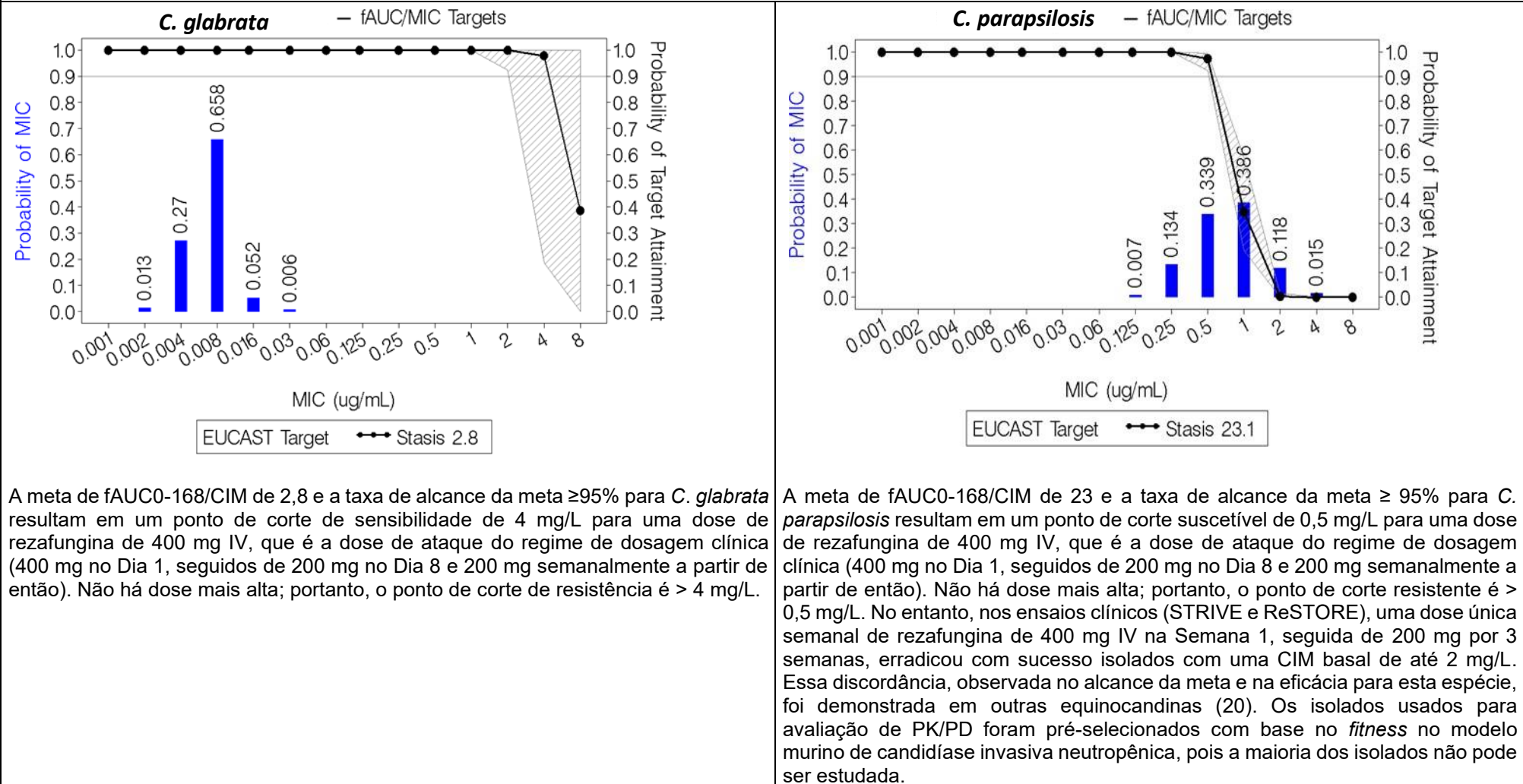
**Figura 1. Probabilidade de alcance do alvo para *C. albicans* e *C. dubliniensis***



A meta de fAUC0-168/CIM de 317 e a taxa de alcance da meta  $\geq 95\%$  para *C. albicans* resultam em um ponto de corte de sensibilidade de 0,03 mg/L para uma dose de rezafungina de 400 mg IV, que é a dose de ataque do regime de dosagem clínica (400 mg no Dia 1, seguidos de 200 mg no Dia 8 e 200 mg semanalmente a partir de então). Não há dose mais alta; portanto, o ponto de corte de resistência é  $> 0,03$  mg/L.

A meta de fAUC0-168/CIM de 485 e a taxa de alcance da meta  $\geq 95\%$  para *C. dubliniensis* resultam em um ponto de corte de sensibilidade de 0,016 mg/L para uma dose de rezafungina de 400 mg IV, que é a dose de ataque do regime de dosagem clínica (400 mg no Dia 1, seguidos de 200 mg no Dia 8 e 200 mg semanalmente a partir de então). Não há dose mais alta; portanto, o ponto de corte de resistência é  $> 0,016$  mg/L.

**Figura 2. Probabilidade de alcance do alvo para *C. glabrata* e *C. parapsilosis***



**Figura 3. Probabilidade de Alcance da Meta para *C. tropicalis* e *C. auris***

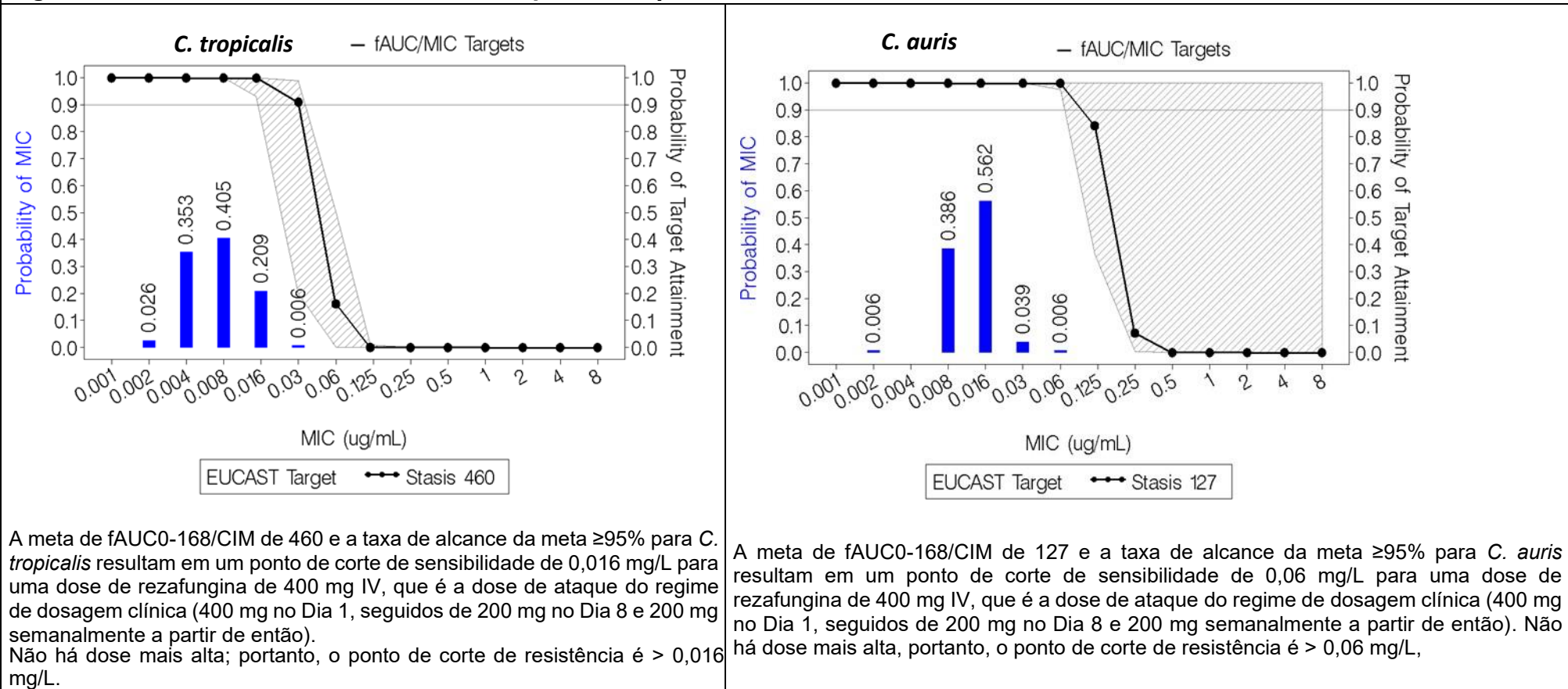


Figura 4. Gráficos de linhas das médias das relações fAUC0-168/MIC vs CIM, por espécie

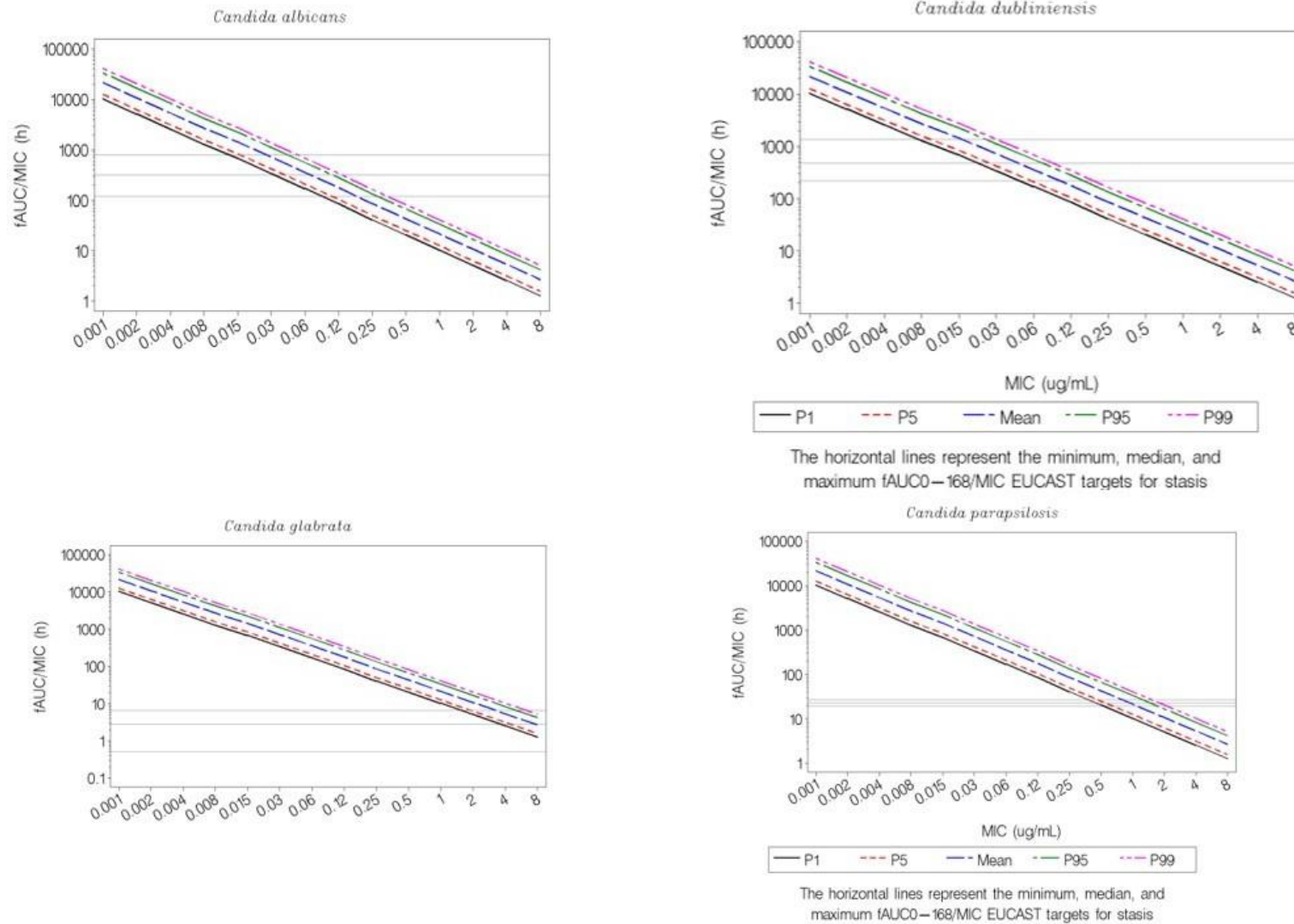
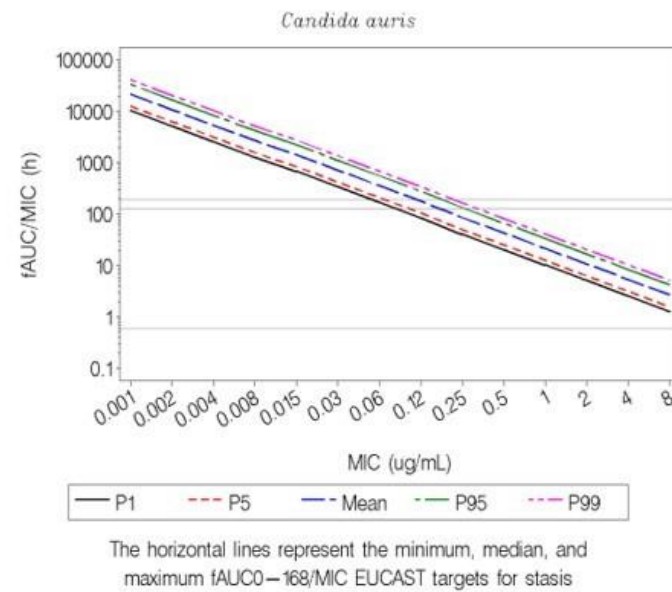
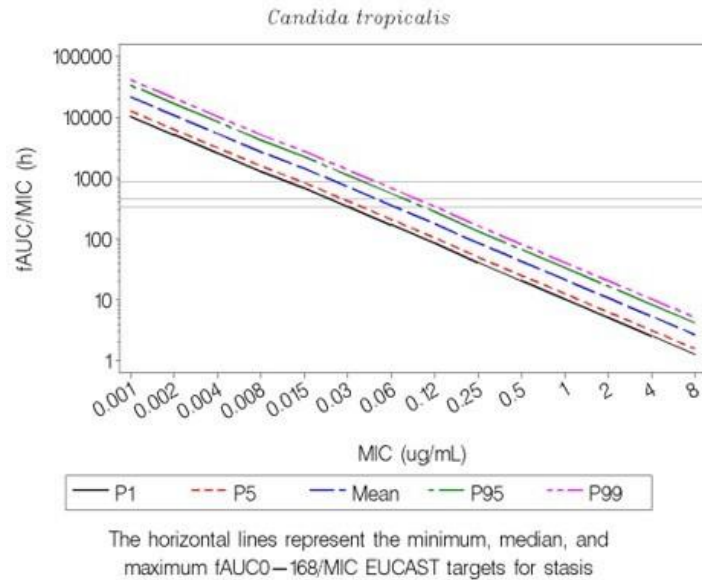


Figura 4 cont. Gráficos de linhas das médias das relações  $fAUC_{0-168}/MIC$  vs. CIM, por espécie



## 7. Dados Clínicos

A eficácia e a segurança da rezafungina em indivíduos com candidemia (C) ou candidíase invasiva (CI) foram avaliadas em dois estudos clínicos:

**STRIVE**, um estudo de Fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego, com rezafungina (IV) ou caspofungina (IV), com terapia oral de transição opcional (12). O desfecho primário de eficácia, a resposta global no Dia 14, foi de 60,5% e 76,1% para o Grupo 1 e o Grupo 2 de rezafungina, respectivamente, versus 67,2% para a caspofungina com terapia oral de transição. A taxa de resultados indeterminados foi alta no Grupo 1 de rezafungina (13,2%) em comparação com o Grupo 2 (6,5%) e com a caspofungina (4,9%). A taxa de mortalidade por todas as causas (ACM) no dia 30 na população com intenção de tratar microbiologicamente (mITT) foi de 15,8% (12/76) no Grupo 1, 4,3% (2/46) no Grupo 2 e 13,1% (8/61) no grupo da caspofungina,

**ReSTORE**, um estudo de Fase 3, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, duplo-placebo, de eficácia e segurança, comparou rezafungina (IV) com caspofungina (IV), seguida de terapia opcional de redução gradual com fluconazol oral (em pacientes elegíveis) em casos de candidíase invasiva/invasiva (CI/II) (13). EMA demonstrou não haver inferioridade da rezafungina em relação ao desfecho primário de eficácia da resposta global no Dia 14, em comparação com a caspofungina. A porcentagem de pacientes com cura global na visita do Dia 14 foi comparável entre os grupos de tratamento (59,1% com rezafungina vs 60,6% com caspofungina; diferença de tratamento = -1,1 [IC 95%: -14,9 a 12,7]). A principal causa de falha em ambos os grupos de tratamento foi óbito (10 e 9 pacientes nos grupos rezafungina e caspofungina, respectivamente) e início ou prolongamento da terapia antifúngica (12 e 9 pacientes nos grupos rezafungina e caspofungina, respectivamente). O número de indivíduos com resposta indeterminada foi de 10,8% e 8,5% nos grupos tratados com rezafungina e caspofungina, respectivamente.

As taxas de resposta micológica, agrupadas por espécie de referência, nos estudos STRIVE e ReSTORE para rezafungina na dose recomendada (400 mg na semana 1, seguida de 200 mg semanalmente) e para caspofungina, são mostradas na tabela abaixo.

Organismo	Resposta micológica de 5 dias (agrupada - n/N [%])		Resposta micológica de 14 dias (agrupada - n/N [%])	
	Rezafungina 400/200 mg (N=139)	Caspofungina 70/50 mg (N=155)	Rezafungina 400/200 mg (N=139)	Caspofungina 70/50 mg (N=155)
<i>C. albicans</i>	42/59 (71,2)	46/69 (66,7)	40/59 (67,8)	46/69 (66,7)
<i>C. dubliniensis</i>	3/3	2/2	3/3	2/2
<i>C. glabrata</i>	29/38 (76,3)	21/35 (60,0)	32/38 (84,2)	22/35 (62,9)
<i>C. krusei</i>	2/5	2/3	2/5	3/3
<i>C. parapsilosis</i>	11/14 (78,6)	18/27 (66,7)	11/14 (78,6)	19/27 (70,4)
<i>C. tropicalis</i>	22/27 (81,5)	12/22 (54,5)	20/27 (74,1)	14/22 (63,6)
<i>C. guilliermondii</i>	1/2	-	1/2	-
<i>C. lusitaniae</i>	1/1	1/1	1/1	1/1
<i>C. metapsilosis</i>	2/2	-	2/2	-
<i>C. intermedia</i>	-	1/1	-	1/1
<i>C. kefyr</i>	-	1/1	-	1/1
<i>C. nivariensis</i>	-	1/1	-	1/1

As taxas de resposta micológica combinadas dos estudos STRIVE e ReSTORE para rezafungina na dose recomendada (400 mg na semana 1, seguida de 200 mg semanalmente), por espécie de *Candida*, e os valores de CIM são apresentados na tabela abaixo.

Organismo	Resposta micológica em:	Indivíduos com desfecho favorável														
		n/N (Número total de indivíduos) na CIM basal indicada [mg/L] (%)														
		0,0002	0,0005	0,001	0,002	0,004	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4
<i>C. albicans</i>	Dia 5		2/4	21/25 (84,0)	14/22 (63,6)	4/7										
	Dia 14		3/4	18/26 (69,2%)	13/22 (59,1)	4/7										
<i>C. dubliniensis</i>	Dia 5					2/2 <sup>a</sup>										
	Dia 14					2/2 <sup>a</sup>										
<i>C. glabrata</i>	Dia 5					6/7	22/27 (81,5)	1/3					0/1			
	Dia 14					5/7	25/27 (92,6)	1/3					1/1			
<i>C. krusei</i>	Dia 5						0/1	2/4								
	Dia 14						1/1	1/4								
<i>C. parapsilosis<sup>b</sup></i>	Dia 5											0/1	1/2	9/9	1/1	
	Dia 14											1/1	1/2	8/9	1/1	
<i>C. tropicalis</i>	Dia 5				1/1	7/7	14/18 (77,8)	0/1								
	Dia 14				1/1	6/7	13/18 (72,2)	0/1								

a. Entre os 3 isolados em que foi obtida a linha de base, a CIM basal de 1 isolado não está disponível (não houve crescimento).

b. Os grupos de tratamento são baseados no tratamento efetivamente recebido pelos indivíduos. Dois indivíduos randomizados para o grupo de tratamento com rezafungina receberam caspofungina.

O efeito in vivo da rezafungina contra *C. auris* foi especificamente demonstrado em modelos animais e considerado pelo menos comparável ao das outras equinocandinas (17, 21). Até o momento, faltam dados clínicos em humanos.

## 8. Pontos de Corte Clínicos

Pontos de corte de espécies não relacionadas	Não existem evidências suficientes para estabelecer pontos de corte para espécies não relacionadas			
Pontos de corte para espécies relacionadas	Grupo de Organismo	CIM dos pontos de corte (mg/L)		Notas
		S ≤	R >	
	<i>C. albicans</i>	0,008	0,008	
	<i>C. auris</i>	IE	IE	
	<i>C. dubliniensis</i>	0,016	0,016	
	<i>C. glabrata</i>	0,016	0,016	
	<i>C. krusei</i>	0,03	0,03	
	<i>C. parapsilosis</i>	4	4	
	<i>C. tropicalis</i>	0,03	0,03	
	<p>Os pontos de corte foram baseados em dados microbiológicos e na experiência clínica dos ensaios clínicos STRIVE e ReSTORE. Estudos de PK/PD em animais sugerem valores de corte de PK/PD mais altos do que os ECOFFs correspondentes; porém, para <i>C. albicans</i>, <i>C. dubliniensis</i> e <i>C. tropicalis</i>, dentro de 2 vezes duas diluições, e para <i>C. glabrata</i>, dentro de 8 vezes duas diluições, enquanto o valor de corte de PK/PD para <i>C. parapsilosis</i> é 3 vezes duas diluições menor do que o ECOFF.</p> <p>Nos ensaios clínicos, todos os casos, exceto um, envolveram infecções por isolados de tipo selvagem. Um caso de acesso expandido descreveu a supressão bem-sucedida, com rezafungina, por mais de 13 meses, de uma infecção envolvendo corpo estranho e mediastinite, devida a uma <i>C. glabrata</i> multirresistente com a alteração D666Y em Fks2 (22).</p> <p>Como a experiência clínica com infecções causadas por cepas não selvagens ainda é muito limitada, o BrCAST/EUCAST estabeleceu pontos de corte clínicos nos ECOFFs. Estes serão revistos e ajustados conforme necessário, à medida que mais dados se tornarem disponíveis.</p>			
Espécies sem pontos de corte	A definição de pontos de corte clínicos requer informações sobre dados de desfecho clínico específicos para cada espécie, que geralmente não existem para espécies que não sejam patógenos comuns, Para a interpretação das CIMs para espécies para as quais não foram definidos pontos de corte clínicos, consulte o documento “Orientações do BrCAST/EUCAST sobre a Interpretação de CIMs para leveduras raras sem pontos de corte em tabelas de pontos de corte”, disponível no site do BrCAST/EUCAST (O que fazer quando não há pontos de corte - orientações para leveduras raras).			
Qualificações clínicas	A rezafungina é indicada para o tratamento tanto da candidemia (infecção da corrente sanguínea causada por espécies de <i>Candida</i> ) quanto da candidíase invasiva (infecção grave e profunda por <i>Candida</i> ) em pacientes adultos, particularmente aqueles com opções de tratamento limitadas ou inexistentes.			
Dosagem	Os pontos de corte aplicam-se à dose padrão de rezafungina, que consiste em uma infusão intravenosa única de 400 mg no Dia 1, seguida de uma infusão intravenosa única de 200 mg, semanalmente, durante pelo menos 14 dias.			
Comentário adicional	A maioria dos isolados testados que apresentaram resistência à anidulafungina ou à micafungina também apresentou resistência à rezafungina.			

## Referências

1. Ong V, Hough G, Schlosser M, Bartizal K, Balkovec JM, James KD, Krishnan BR. Preclinical evaluation of the stability, safety, and efficacy of CD101, a novel echinocandin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6872-9.
2. Sofjan AK, Mitchell A, Shah DN, Nguyen T, Sim M, Trojcek A, et al. Rezafungin (CD101), a next-generation echinocandin: A systematic literature review and assessment of possible place in therapy, *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;14:58-64.
3. Ong V, James KD, Smith S, Krishnan BR. Pharmacokinetics of the novel echinocandin CD101 in multiple animal species. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017;61(4):01626-16.
4. Sandison T, Ong V, Lee J, Thye D. Safety and pharmacokinetics of CD101 IV, a novel echinocandin, in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(2):e01627-16.
5. Hall D, Bonifas R, Stapert L, Thwaites M, Shinabarger DL, Pillar CM. In vitro potency and fungicidal activity of CD101, a novel echinocandin, against recent clinical isolates of *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;89(3):205-11.
6. Helleberg M, Jorgensen KM, Hare RK, Dacu R, Chowdhary A, Arendrup MC. Rezafungin in vitro activity against contemporary nordic clinical candida isolates and candida auris determined by the BrCAST/EUCAST reference method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4):e02438-19.
7. Cushion MT, Ashbaugh A. The long-acting echinocandin, rezafungin, prevents *Pneumocystis* pneumonia and eliminates *Pneumocystis* from the lungs in prophylaxis and murine treatment models. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(9):747.
8. Wiederhold NP, Locke JB, Daruwala P, Bartizal K. Rezafungin (CD101) demonstrates potent in vitro activity against *Aspergillus*, including azole-resistant *Aspergillus fumigatus* isolates and cryptic species. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(11):3063-7.
9. Locke JB, Almaguer AL, Zuill DE, Bartizal K. Characterization of in vitro resistance development to the novel echinocandin CD101 in *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(10):6100-7.
10. Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Castanheira M, Guinea J, Locke JB, Meletiadis J, Zaragoza O. Multicentre validation of a modified BrCAST/EUCAST MIC testing method and development of associated epidemiologic cut-off (ECOFF) values for rezafungin. *J Antimicrob Chemother*. 2022;78(1):185-95.
11. Zuill DE, Almaguer AL, Donatelli J, Arendrup MC, Locke JB. Development and preliminary validation of a modified BrCAST/EUCAST yeast broth microdilution MIC method with Tween 20-supplemented medium for rezafungin. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(4):1102-10.
12. Thompson GR, Soriano A, Skoutelis A, Vazquez JA, Honore PM, Horcajada JP, et al. Rezafungin versus caspofungin in a phase 2, randomized, double-blind study for the treatment of candidemia and invasive candidiasis: the STRIVE trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e3647-e55.
13. Thompson GR, 3rd, Soriano A, Cornely OA, Kullberg BJ, Kollef M, Vazquez J, et al. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10370):49-59.
14. Bader JC, Lakota EA, Flanagan S, Ong V, Sandison T, Rubino CM, et al. Overcoming the resistance hurdle: pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analyses for rezafungin (CD101) against *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(6):e02614-17.
15. Flanagan S, Sandison T, Locke JB, Ong V, Ye G, Bartizal K, Daruwala P. CD101 prophylactic dose rationale for prevention of *Aspergillus*, *Candida* and *Pneumocystis* Infections. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(3):S389-S90.
16. Lepak AJ, Zhao M, VanScoy B, Ambrose PG, Andes DR. Pharmacodynamics of a long-acting echinocandin. CD101, in a neutropenic invasive-candidiasis murine model using an extended-interval dosing design. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(2):e02154-17.
17. Lepak AJ, Zhao M, Andes DR. Determination of pharmacodynamic target exposures for rezafungin against *Candida tropicalis* and *Candida dubliniensis* in the neutropenic mouse disseminated candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(11):e01556-19.
18. Lepak AJ, Zhao M, Andes DR. Pharmacodynamic evaluation of rezafungin (CD101) against *Candida auris* in the neutropenic mouse invasive candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(11):e01572-18.
19. Lepak AJ, Andes DR. Antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(5):a019653.

20. Andes D, Ambrose PG, Hammel JP, Van Wart SA, Iyer V, Reynolds DK, et al. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses to optimize therapy with the systemic antifungal micafungin for invasive candidiasis or candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(5):2113-21.
21. Balazsi D, Toth Z, Locke JB, Borman AM, Forgacs L, Balla N, et al. In vivo efficacy of rezafungin, anidulafungin, caspofungin, and micafungin against four *Candida auris* clades in a neutropenic mouse bloodstream infection model. *J Fungi (Basel).* 2024;10(9):617.
22. Adeel A, Qu MD, Siddiqui E, Levitz SM, Ellison RT, 3<sup>rd</sup>. Expanded access use of rezafungin for salvage therapy of invasive *Candida glabrata* infection: A case report. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(11):ofab431.