

Laboratorio: Astellas Pharma S.A.

Grupo terapéutico: Otros antimicóticos uso sistémico Código ATC: J02AX

Vía de administración: Vía Intravenosa

Tipo de dispensación Hospitalaria (H)

Vía de registro: procedimiento centralizado EMEA, Abril 2008

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA
Vial 50 mg polvo para solución para perfusión 10 ml	1 VIAL	660921	222,86 euros
Vial 100 mg polvo para solución para perfusión 10 ml	1 VIAL	660922	445,71 euros

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Micafungina inhibe de forma no competitiva la síntesis de 1,3-β-D-glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica. Tiene actividad frente a la mayoría de las especies de *Candida* y *Aspergillus*.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

- **AEMyPS Y EMEA:**

- Candidiasis invasiva.
- Candidiasis esofágica en los pacientes en los que la terapia intravenosa es adecuada.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (RAN < 500 células/μl) durante 10 o más días.

Nota: La decisión sobre el uso de Micafungina debe tomarse teniendo en cuenta el riesgo potencial de desarrollo de tumores hepáticos. Por lo tanto, Micafungina debe usarse solo cuando no resulte adecuado el uso de otros antifúngicos.

- **FDA:**

- Tratamiento de pacientes con candidemia, candidiasis diseminada, peritonitis y absceso por *Candida*. Mycamine no ha sido adecuadamente estudiado en casos de endocarditis, y meningitis por *Candida*.
- Tratamiento de Candidiasis esofágica.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas.

Nota: La eficacia de Mycamine frente a otros hongos diferentes de *Candida* no ha sido establecida.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

	Peso > 40 kg	Peso ≤ 40 kg
Candidiasis invasiva	100 mg/día*	2 mg/kg/día*
Candidiasis esofágica	150 mg/día	3 mg/kg/día
Profilaxis de la infección por <i>Candida</i>	50 mg/día	1 mg/kg/día

*Si la respuesta no es la adecuada la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en los pacientes que pesen > 40 kg o 4 mg/kg/día en los pacientes que pesen ≤ 40 kg.

No precisa ajuste de dosis por insuficiencia renal, ni insuficiencia hepática leve o moderada (en la actualidad no se dispone de datos relativos a su uso en insuficiencia hepática grave).

Preparación y administración

Reconstituir el vial con 5 ml de NaCl 0,9% o glucosa 5% y diluir en 100 ml de una de estas dos soluciones. Tener la precaución de no formar espuma (no agitar). Debe protegerse de la luz. Administrar en aproximadamente 1 hora (las perfusiones realizadas con mayor rapidez suelen desencadenar reacciones mediadas por histamina).

Mycamine es incompatible con la administración en Y de los siguientes fármacos: albúmina, amiodarona, cisatracurio, diltiazem, dobutamina, epinefrina, insulina, labetalol, meperidina, midazolam, morfina, micofenolato de mofetilo, nifedipino, octreótido, ondansetron, fenitoína, rocuronio, vecuronio.

4.4 Farmacocinética.

La farmacocinética es lineal en todo el rango de dosis diarias desde 12,5 mg a 200 mg. El estado estacionario se alcanza normalmente en 4 ó 5 días. El medicamento se distribuye rápidamente a los tejidos, y en circulación sistémica se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (> 99%), fundamentalmente a la albúmina. La unión a albúmina es independiente de la concentración de Micafungina.

La vida media es aproximadamente 10-17 horas. La eliminación de Micafungina es fundamentalmente no renal. El aclaramiento total fue de 0,15-0,3 ml/min/kg en sujetos sanos y en pacientes adultos, y es independiente de la dosis tras la administración única y la administración repetida.

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

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	CASPOFUNGINA	ANIDULAFUNGINA	MICAFUNGINA
Presentación	Vial 70 mg Vial 50 mg	Vial 100 mg	Vial 50 mg Vial 100 mg
Posología	Dosis de carga: 70 mg Dosis de mantenimiento: 50 mg	Dosis carga: 200 mg Dosis de mantenimiento: 100 mg	100 mg/día
Características diferenciales	<ul style="list-style-type: none"> • Indicación: candidiasis invasiva, aspergilosis y tratamiento empírico. • Requiere dosis de carga. • Indicada en niños (> 1 año) • Metabolismo por citocromo y por tanto riesgo de interacciones y precisa de ajuste de dosis en insuficiencia hepática moderada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Indicación: candidiasis invasiva en paciente no neutropénico. • Requiere dosis de carga. • No indicada en niños. • No metabolismo por citocromo y por tanto bajo riesgo de interacciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Indicación: candidiasis invasiva, candidiasis esofágica y profilaxis en paciente neutropénico o sometido a THA. • No dosis de carga. • Indicada en niños, incluidos neonatos. • No metabolismo por citocromo y por tanto bajo riesgo de interacciones.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para las indicaciones clínicas evaluadas

Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidiasis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369:1519–27.

Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayasunondh T, et al.; Micafungin Invasive Candidiasis Study Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Sep; 27(9):820-6.

Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2007; 45:883–93.

DeWet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with Fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIVpositive patients. Clin Infect Dis 2004; 39:842–9.

EPAR, Estudio 03-7-008 8 (no publicado)

Van Burik JA. Micafungin versus Fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2004; 39:1407–16.

5.2.- Resultados de los ensayos clínicos

1. CANDIDEMIA Y CANDIDIASIS INVASIVA

Tabla 1.

Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidiasis: a phase III randomised double-blind trial. Lancet 2007; 369:1519–27.

-Nº de pacientes: 531 pacientes

-Diseño: aleatorizado, doble ciego, multinacional de no inferioridad, estratificado por centro, estado neutropénico y edad.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Micafungina (100 mg/día o 2 mg/kg/día) vs. Anfotericina B liposomal (3 mg/kg). Se permitían ajustes de dosis (aumento de dosis y ajuste de Anfotericina por insuficiencia renal). La mínima duración del tratamiento 14 días, y máxima 4 semanas.

-Criterios de inclusión: Pacientes >16 años con signos clínicos de infección sistémica por *Candida* y uno o más cultivos positivos a *Candida* en sangre o líquido estéril en los 4 días previos.

-Criterios de exclusión: embarazo, lactancia, hipersensibilidad a alguno de los fármacos del EC, insuficiencia hepática, pacientes que hayan recibido más de 3 días de tratamiento antifúngico en la semana previa al estudio.

Pérdidas:	MICAFUNGINA N (264)	ANFO B LIPOSOMAL N (267)
Tratamiento completado	162 (61,4%)	159 (59,6%)
Tratamiento discontinuado	102 (38,6%)	108 (40,4%)
Tratamiento discontinuado (pero entraron en el estudio de seguimiento)	31 (11,7%)	48 (18,0%)
No cumplimiento	1 (0,4%)	0
Medicación prohibida	0	4 (1,5%)
Efectos adversos	14 (5,3%)	25 (9,4%)
Falta de eficacia	5 (1,9%)	6 (2,2%)
Otras causas	11 (4,2%)	13 (4,9%)
Tratamiento discontinuado (pero no entraron en el estudio de seguimiento)	71 (26,9%)	60 (22,5%)
Candidemia o candidiasis invasiva no confirmada	12 (4,5%)	7 (2,6%)
Sin consentimiento	10 (3,8%)	7 (2,6%)
Pérdida de seguimiento	1 (0,4%)	0
Muerte	47 (17,8%)	46 (17,2%)
Otras causas	1 (0,4%)	0

-Tipo de análisis: No inferioridad. Margen predefinido: -15%. Análisis por protocolo.

Resultados					
Variable evaluada en el estudio		MICAFUNGINA N (202)	ANFO B LIPOSOMAL N (190)	RAR (IC95%)	
Éxito global del tratamiento al final del estudio (respuesta clínica y microbiológica)		181 (89,6%)	170 (89,5%)	0,1 [-5.9, 6.1]	
Ajustado según el estado de neutropenia al inicio				0.7 (-5.3,6.7%)	
Éxito global del tratamiento al final del estudio (respuesta clínica y microbiológica)	Neutropenia al comienzo	75%	80%	5,0 (-21.6, 31.6)	
	Sin neutropenia al comienzo	91,6%	90,3%	-1,3 (-7.3,4.7)	
<p><i>Nota:</i> No hubo diferencias en el análisis por intención de tratar: (Micafungina 71,6% (189/264), AnfotericinaB liposomal 68,2% (182/267) IC95% 3,9 [-3,9, 11,6]), ni en el análisis por intención de tratar modificado (ITTM). (Micafungina 74,1% (183/247), Anfotericina B liposomal 69,6% (172/247) IC95% 4,5% [-3,5-12,4]) En todos los análisis se demuestra la no inferioridad.</p>					

ITTM: población por intención de tratar modificada (pacientes randomizados que recibieron al menos una dosis del fármaco).

Validez interna

En el EC un grupo independiente revisó los datos de diagnóstico y eficacia. La eficacia encontrada era un 10% menor de la esperada según los datos del estudio, aunque se mantiene el criterio de no inferioridad, RAR: 1.8 (95%CI: -6.1% a 9.6%).

Validez externa

Cabe destacar el bajo porcentaje de pacientes neutropénicos (13% en grupo de Micafungina y 10% en el de Anfotericina B liposomal). La mayor parte de los pacientes presentan una situación clínica estable (APACHE > 20 el 28% del grupo Micafungina y el 24% del grupo Anfotericina B liposomal), por lo que la aplicación de los datos del estudio a esta población (neutropénicos y gravedad alta) debe realizarse con precaución, ya que no está ampliamente representada.

La no inferioridad no se demostró para los pacientes con neutropenia, aunque hay que tener en cuenta el bajo número de pacientes.

- **Estudio en población pediátrica**

Tabla 2.
Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayasunondh T, et al.; Micafungin Invasive Candidiasis Study Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Sep; 27(9):820-6.

-Nº de pacientes: 106 pacientes

-Diseño: aleatorizado, doble ciego, multinacional, estratificado por estado neutropénico.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Micafungina (100 mg/día o 2 mg/kg/día) vs. Anfotericina B liposomal (3 mg/kg). Se permitían ajustes de dosis (aumento de dosis y ajuste de Anfotericina por insuficiencia renal). La mínima duración del tratamiento fue de 14 días, y la máxima, de 4 semanas.

-Criterios de inclusión y exclusión iguales al estudio anterior (Kuse, 2007)

-Pérdidas: No se describen las pérdidas. Población del estudio según análisis MITT: 98 pacientes. Población en análisis por ITT: 106 pacientes.

-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar modificado (aislamiento de *Candida*).

Resultados			
Variable evaluada en el estudio	MICAFUNGINA N (48)	ANFO LIPOSOMAL N (50)	B RAR (IC 95%)
Éxito global del Tratamiento al final del estudio (respuesta clínica y microbiológica)	35 (72,9%)	38 (76,0%)	-2,4% [-20,1, 15,3]

Validez interna

No se define si se trata de un ensayo de inferioridad o superioridad y no se realiza el cálculo del tamaño de muestra.

Respecto a la población de estudio, aparece mayor porcentaje de pacientes neutropénicos en el grupo de Anfotericina B liposomal que en el de Micafungina (26% vs. 12.5%).

Tabla 3.

Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Infect Dis **2007**; 45:883–93.

-Nº de pacientes: 595 pacientes adultos
 -Diseño: aleatorizado (1:1:1), doble ciego, estratificado por APACHE y región.
 -Tratamiento grupo experimental y tratamiento grupo control: Micafungina 100mg/día, Micafungina 150mg/día, o Caspofungina 70mg (dosis de carga), seguidos de 50mg/día; en caso de insuficiencia hepática la dosis de mantenimiento es 35mg/día. Duración del Tratamiento de 14-28 días, en caso de endoftalmitis 8 semanas). Se permite el paso a Fluconazol oral a los 10 días de tratamiento según criterio del investigador.
 -Criterios de inclusión: Pacientes >18 años con diagnóstico de candidemia o candidiasis invasiva.
 -Criterios de exclusión: insuficiencia hepática (Child Pugh>9), probable endocarditis, osteomielitis o meningitis por Candida, tratamiento previo con antifúngicos sistémicos durante >48h.
 -Pérdidas: Para el análisis por ITTM, 17 pacientes fueron excluidos. 2 pacientes por endocarditis por Candida y 15 pacientes por no aislamiento en cultivo de Candida.
 -Tipo de análisis: No inferioridad (margen predefinido -15%). Análisis por MITT.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	MICA 100 N (191)	MICA150 N (199)	CASPO N (188)	RAR (IC95%) Mica 100- Casp	RAR IC95% Mica 150- Casp
Éxito global al final del tratamiento IV (respuesta clínica y microbiológica)*	76% (146/191)	71% (142/199)	72% (136/188)	4.1%(-4.4, 12.3)	-1.0% (-9.3, 7.8)

Nota:

Mayor nº de pacientes fallecieron en los grupos de tratamiento con Micafungina (150 mg: 29% 300 mg: 33.2%) que en el grupo de Caspofungina (26.4%). No hubo diferencias estadísticamente significativas. Ningún caso de mortalidad estaba relacionado con el tratamiento.

Validez interna:

- Diferencias en el porcentaje de pacientes neutropénicos (Micafungina100 11,5%, Micafungina 150 8,5%, Caspofungina 5.9%), en el diabéticos (31,4%, 36,2%, 25,5%) y en pacientes sometidos a cirugía. La población no es homogénea en los grupos que se comparan.
- Diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de aislamientos de *C. parapsilosis* (Micafungina 100: 15,2%, Micafungina 150 10,6%, Caspofungina 22,3%). Teniendo en cuenta que es la especie de *Candida* con menor sensibilidad a

equinocandinas, esta diferencia podría contribuir a obtener peores resultados con Caspofungina.

- En el porcentaje y duración del tratamiento con Fluconazol, existen diferencias (Micafungina 100: 20,9%, Micafungina 150 15,1%, Caspofungina 21,2%), así como en las duraciones medias de los tratamientos (7,5 días, 6,5 días, 4 días),
- La variable utilizada (la tasa de respuesta global al finalizar el tto IV) no parece la más adecuada; hubiera sido más recomendable analizar la respuesta al finalizar por completo el tratamiento antifúngico. La no inferioridad se mantiene cuando se evalúa el resultado al finalizar el tto antifúngico (iv y oral) (Micafungina 100mg, RAR 4,7% (-4,1-13,2), Micafungina 150 RAR -1,9% (-10,5-7,1).

2. CANDIDIASIS ESOFÁGICA

Tabla 4

deWet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with Fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIVpositive patients. Clin Infect Dis 2004; 39:842–9.

-Nº de pacientes: 518 pacientes
 -Diseño: aleatorizado, doble ciego, multicéntrico-multinacional, paralelo, no inferioridad
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control Micafungina (150 mg) vs. Fluconazol (200 mg) IV. Duración del tto es mínimo 14 días o durante 7 días tras resolución clínica de la CE.
 -Criterios de inclusión: Pacientes ≥ 16 años con diagnóstico de candidiasis esofágica confirmado por endoscopia.
 -Criterios de exclusión: embarazo, lactancia, enfermedad hepática, esofagitis por otras causas, recibir tto con antifúngicos sistémicos en 72h previas.

Pérdidas:	MICAFUNGINA N (260)	FLUCONAZOL N (258)
Tratamiento completado	232 (89,2%)	234 (90,7%)
Efectos adversos	17 (6,5%)	12 (4,7%)
Relacionado con el tratamiento	6 (2,3%)	1 (0,4%)
Con resultado de muerte	10 (3,8%)	9 (3,5%)
Sin consentimiento	2 (0,8%)	0
Incumplimiento de protocolo		
Infección de base no confirmada	1 (0,4%)	0
No volvió por medicación	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Otras causas	1 (0,4%)	3 (1,2%)
Falta de eficacia	2 (0,8%)	6 (2,3%)
Otras	2 (0,8%)	2 (0,8%)

-Tipo de análisis: No inferioridad. Margen predefinido: -10%. Análisis por ITT.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	MICAFUNGINA (260)	FLUCONAZOL N (258)	RAR (IC 95%)
Resultado principal Cura endoscópica	87,7% (228/260)	88,0% (227/258)	-0,3%[-5,9%, 5,3%]

Nota: Análisis por ITT modificado

Micafungina 86,8%, Fluconazol 87,4% RAR -0,6% (-6,9%-5,7)

Análisis por protocolo

Micafungina 96,8%, Fluconazol 94,8% RAR 2% (-2%-6)

El límite inferior del IC de 95% se encontraba por encima del margen predefinido de no inferioridad del -10%, demostrando no inferioridad.

Validez interna:

No se explica el sistema de aleatorización.

Validez externa

La mayoría de la población presentaba infección VIH (94,2%, 93,2%), pero sólo el 8,5% y el 11,6% de los pacientes estaba en tratamiento antirretroviral. El ensayo se hizo en el Sur de Africa, Brasil y Perú. Dicha situación no es común en nuestro ámbito.

Tabla 5

EPAR, Estudio 03-7-008 8 (no publicado)

-Nº de pacientes: 452 pacientes
 -Diseño: aleatorizado, doble ciego, multicéntrico-multinacional, paralelo, no inferioridad
 -Tratamiento grupo experimental y tratamiento grupo control: Micafungina 150 mg, Micafungina 300 mg, Caspofungina.
 -Criterios de inclusión: Pacientes \geq 16 años con diagnóstico de candidiasis esofágica confirmado por endoscopia, biopsia o cultivo.
 -Criterios de exclusión: embarazo, lactancia, enfermedad hepática, esofagitis por otras causas, recibir tto con antifúngicos sistémicos.
 -Pérdidas: 10.1% fueron excluidos para el análisis por protocolo.
 -Tipo de análisis: No inferioridad. Margen predefinido: -15%. Análisis por ITT.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	MICAFUNGINA 150 N(151)	CASPOFUNGINA N (152)	RAR (IC 95%)
Resultado principal Cura endoscópica	90,1%	88,2%	1,9%(-5.6%, 6.8%)

Nota: Análisis por ITT modificado

Micafungina 92,6%, Caspofungina 91,4%; RAR 1.2% (-4,9%, 7,3%).

Análisis por protocolo

Micafungina 98,6%, Caspofungina 96,4%; RAR 2.2% (-1,5%, 5,9%)

Se confirma la no inferioridad.

3. PROFILAXIS

Tabla 6

Van Burik JA. Micafungin versus Fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2004; 39:1407-16.

-Nº de pacientes: 877 pacientes (adultos y niños).
 -Diseño: aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Micafungina: 50 mg/día (1 mg/kg/día si <50 kg); Fluconazol: 400 mg/día (8 mg/kg/día si <50 kg)
 -Criterios de inclusión: Paciente adulto o pediátrico (> 6 meses) sometido a trasplante hematopoyético alogénico u autólogo por enfermedad hematológica.
 -Criterios de exclusión: enfermedad hepática, recibir tto con antifúngicos sistémicos, anafilaxia al fármaco de estudio,

Pérdidas:	MICAFUNGINA	FLUCONAZOL
Todos los pacientes randomizados	N(426)	N(463)
Análisis final	425 (99,8%)	457 (98,7%)
Por protocolo	397 (93,2%)	433 (93,5%)
Disposición final		
Estudio completado	402 (94,4%)	428 (92,4%)
Muerte	18 (4,2%)	27(5,8%)
Pérdida de seguimiento	5 (1,2%)	3 (0,6%)
Otras causas	1 (0,2%)	5 (1,1%)

-Tipo de análisis: Estudio de no inferioridad. Margen predefinido -10%. Análisis ITTM

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	MICAFUNGINA N(425)	FLUCONAZOL N (457)	RAR(IC95)	P	NNT
Resultado principal - Ausencia de infección fúngica al final del tto. y a las 4 semanas de finalizar.	80%	73,5%	6,5(0,9-12)	0.03	15 (8-111)

Micafungina según estos resultados es más eficaz que Fluconazol en profilaxis en pacientes sometidos a trasplante hematopoyético. Esta diferencia se debe principalmente a las infecciones por *Aspergillus* (0,2% vs. 1,5%, $p=0,071$) ya que Fluconazol no es activo y Micafungina sí.

En análisis de variables secundarias observamos que no existen diferencias significativas de las infecciones brecha ($p=0,48$), no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en términos de mortalidad global (cerca del 5%) e incidencia del micosis invasiva (cerca del 2%). Sí se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el nº de pacientes que completaron estudio (Micafungina 75,1% vs. 67,8%).

Validez interna

Diferencias en el porcentaje de aislamiento de *C. glabrata* (4,9% en grupo de Micafungina y 32,4% en el grupo de Fluconazol).

La mayoría de los pacientes (97%, N=882) tenían neutropenia al inicio (< 200 neutrófilos/ μ l). La neutropenia persistió durante una mediana de 13 días.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica

2009 American Society of Infectious Diseases (IDSA). Guidelines for invasive candidiasis.

Recomienda el uso de Micafungina:

-En candidiasis en paciente no neutropénico, al igual que el resto de las equinocandinas y Fluconazol a dosis de 400 mg/día y Voriconazol 3 mg/kg/12 h (Evidencia grado A1). El Panel de expertos recomienda el uso de equinocandinas en pacientes con enfermedad moderada-severa, con exposición reciente a los azoles (A-III) y con aislamiento de *Candida glabrata* (B-3).

-En candidiasis en paciente neutropénico, al igual que el resto de las equinocandinas y Anfotericina B liposomal como primera línea de tratamiento. (Evidencia grado A2).

- Tratamiento empírico en pacientes no neutropénicos. Recomienda su uso, junto con Fluconazol y el resto de las equinocandinas, aunque no existen ensayos clínicos en esta indicación.

-Tratamiento empírico en pacientes neutropénicos: recomienda su uso, junto con Voriconazol 3mg/kg/12 h o Fluconazol 400 mg/día (6 mg/kg) (B-1). Si el paciente ha sido sometido a trasplante hematopoyético: se recomienda Micafungina 50 mg/día, Fluconazol 400 mg/día o Posaconazol (A-1).

- En candidiasis esofágica se recomienda Fluconazol 200–400 mg (3–6 mg/kg7día) (A-1), una equinocandina o Anfotericina B desoxicólico 0.3–0.7 mg/kg día (B-II).

-Evaluaciones previas por organismos independientes

NHS.

No recomienda su uso en candidiasis esofágica, ni como profilaxis en pacientes sometidos a trasplante hematopoyético. Acepta un uso restringido de Micafungina en candidiasis invasiva en adultos y pacientes pediátricos; al demostrar no-inferioridad que Anfotericina B liposomal y Caspofungina. Las restricciones las establece la misma ficha técnica “cuando no sea apropiado el uso de otros antifúngicos”.

Prescrire

Teniendo en cuenta que sólo ha demostrado no inferioridad frente a las alternativas terapéuticas con las que se ha comparado en las distintas indicaciones, y teniendo un peor

perfil de seguridad (se han notificado casos de hepatotoxicidad a veces mortales), recomienda evitar Micafungina.

-Opiniones de expertos

Recomendaciones del panel de expertos en enfermedades infecciosas en representación de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

Se recomienda como primera elección, junto con el resto de equinocandinas (Caspofungina y Anidulafungina), como tratamiento empírico en pacientes inestables con riesgo de *Candida* resistente.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

El perfil de seguridad de Micafungina se basa en los ensayos clínicos realizados con 3.028 pacientes tratados con Micafungina; el 32,2% de los pacientes presentaron reacciones adversas.

Los efectos adversos más frecuentes evaluados por el investigador como posiblemente debidos a la medicación son:

- efectos adversos hepáticos: AST aumentó (2,3%), ALT aumentó (2,0%), incremento de la fosfatasa alcalina en sangre (2,7%), LFT anormal (1,5%) e hiperbilirubinemia (1,0%).
- efectos adversos hematológicos: leucopenia (1,9%), neutropenia (1,3%) y anemia (1,0%).
- alteraciones electrolíticas: hipocalcemia (2,1%), hipocalcemia (1,2%) e hipomagnesemia (1,2%).
- otras reacciones: alérgicas mediadas por histamina (1,9%), calambres (1,1%), flebitis de reacción en sitio de inyección (2,5%), dolor de cabeza (1,8%), náuseas (2,8%), vómitos (2,5%), diarrea (2,0%), pirexia (2,1%).
- reacciones con menor frecuencia: trombocitopenia (0,9%), dolor abdominal (0,9%), prurito (0,8%), aumento de creatinina (0,7%), hiperbilirubinemia (0,6%), aumento de urea en sangre (0,6%), aumento de LDH (0,6%), hipertensión (0,6%), hipofosfatemia (0,3%), daño renal (0,3%), colestasis (0,2%) e inflamación en sitio de infusión (0,1%).
- Se han notificado casos raros de hemólisis, incluyendo hemólisis intravascular aguda o anemia hemolítica, en pacientes tratados con Micafungina.
- Micafungina puede causar alteraciones renales, fracaso renal y resultados anómalos en las pruebas de función renal.

Efectos adversos comparados con otros fármacos ensayados:

- Efectos adversos hepáticos. Comparada con Anfotericina B liposomal, mayor número de eventos; en cambio, la incidencia comparada con Fluconazol o Caspofungina fue similar.
- Efectos adversos tipo alérgico mediado por histamina. Micafungina presentó menor número de eventos comparada con Anfotericina B liposomal. Comparado con Fluconazol y con Caspofungina, Micafungina presentó mayor incidencia de reacciones alérgicas (temblor, rash).
- Alteraciones electrolíticas. Presenta diferencias estadísticamente significativas comparada con Anfotericina B liposomal.
- Efectos adversos renales. Comparada con Anfotericina B liposomal presenta un menor número de eventos con una diferencia estadísticamente significativa. La incidencia fue similar a la encontrada con Fluconazol y Caspofungina.

Eventos adversos graves /muertes/interrupción del tratamiento

Un 3,5% de los pacientes incluidos en los EC (107/3028) presentó un efecto adverso grave (diferente de muerte) y posiblemente relacionado con la medicación. Estos incluyen:

- Hepáticos: 21/3028 (0,7%), de los cuales 14 interrumpieron el tratamiento.
- Renales: 13/3028 (0,4%), de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento
- Reacciones alérgicas o relacionadas con la infusión: 12/3028 (0,4%) de los cuales 8 interrumpieron el tratamiento

- Hemolíticos: 2/3028, de los cuales uno interrumpió el tratamiento.

Pacientes pediátricos

La incidencia de algunas reacciones adversas fue superior en los pacientes pediátricos que en los adultos: trombocitopenia (1.7 vs. 0.8%), hiperbilirrubinemia (2.0 vs. 0.9%), hepatomegalia (1.4 vs. 0.0%), taquicardia (1.0 vs. 0.2%), hipertensión (2% vs. 0.4%), hipotensión (1.4 vs. 0.3%), y efectos adversos renales (3.7% vs. 1.4%).

En los pacientes pediátricos la incidencia de efectos adversos hepáticos: hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia es aproximadamente el doble que en adultos. Además, los pacientes pediátricos menores de 1 año de edad experimentaron con el doble de frecuencia un incremento en ALAT, ASAT y FA que los pacientes pediátricos de mayor edad.

Comparando los resultados con Anfotericina B liposomal, el porcentaje de efectos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento fue mayor en el grupo de Anfotericina B liposomal que en el de Micafungina y la diferencia fue estadísticamente significativa, cuando no se especificaba la causalidad. En cambio no hubo diferencias en los efectos adversos graves, ni en la interrupción de tratamientos, en los EA posiblemente debidos a la medicación. En el grupo Anfotericina B liposomal hubo una mayor incidencia de episodios de fiebre, hipocalemia y reacciones a la infusión y en el de Micafungina mayor nº de eventos de anemia y trombocitopenia. En ningún caso la diferencia fue estadísticamente significativa.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

En estudios preclínicos

En ratas, tras un periodo de tratamiento de 3 meses o superior se observó el desarrollo de focos de alteración hepatocitaria (FAH) y de tumores hepatocelulares. El supuesto umbral para el desarrollo de tumores en ratas se encontraba aproximadamente en el rango de la exposición clínica. Se debe tener en cuenta la relevancia de este hallazgo para el uso terapéutico en humanos.

Evaluación postautorización

La mayoría de la información postautorización es de Japón, donde el fármaco está autorizado desde hace 4,5 años. En Japón es obligatorio el desarrollo de estudios de seguridad tras la comercialización. Los efectos adversos más notificados son los hepáticos (25% del total) e incluyen 20 casos fatales de defunción posiblemente relacionados con el uso del fármaco.

Otros efectos adversos comunicados son: reacciones de hipersensibilidad, alteraciones hematológicas, desequilibrios electrolíticos y renales.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Mycamine está contraindicada: en hipersensibilidad a la Micafungina o a alguno de sus excipientes y durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Hay que tomar precauciones especiales si el paciente:

- presenta insuficiencia hepática grave
- padece alguna patología hepática crónica con procesos preneoplásicos (p. ej. Fibrosis hepática avanzada, cirrosis, hepatitis vírica, trastorno hepático neonatal o defectos enzimáticos congénitos)
- está recibiendo un tratamiento concomitante con propiedades hepatotóxicas y/o genotóxicas presenta antecedentes de hemólisis, anemia hemolítica o insuficiencia renal.
- Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier lesión hepática o algún empeoramiento de la función renal.
- Para minimizar el riesgo de regeneración adaptativa y de la potencial formación posterior de un tumor hepático, se recomienda interrumpir cuanto antes el tratamiento si hay elevación significativa y persistente de ALAT/ASAT.

- Este medicamento para uso intravenoso contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben recibir este medicamento.

Micafungina tiene un escaso potencial de interacción con los medicamentos metabolizados a través de las vías mediadas por el citocromo CYP3A. A los pacientes que toman sirolimus, nifedipino o itraconazol junto con Mycamine, se les debe monitorizar para detectar toxicidad por sirolimus, nifedipino o itraconazol y se deben reducir las dosis de sirolimus, nifedipino o itraconazol si fuese necesario.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento					
	Micafungina 100 mg	Anidulafungin 100 mg	Caspofungina 50 mg	Anfotericina B liposomal 50 mg	Fluconazol 200 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	445.71 €	416 €	466 €	135.26 €	8.41 €
Posología					
Candidiasis sistémica	100 mg/día	200 mg + 100 mg/día	70 mg + 50 mg/día	3 mg/Kg/día	800 mg+ 400 mg
Candidiasis esofágica	150 mg/día				400 mg + 200 mg/día
Profilaxis neutropenia	50 mg/día				400 mg/día
Coste/tto/día					
Candidiasis sistémica	445.71 €	416 €	466 €	Según peso: 200mg-300mg 541 €- 676 €	16.8 €
Candidiasis esofágica	668.57 €				8.41€
Profilaxis neutropenia	222.86 €				16.8 €
Coste/tto completo (14 días)					
Candidiasis sistémica	6239 €	6240 €	6660 €	7574 – 9465 €	252 €
Candidiasis esofágica	9359.84€				117.74€

Coste incremental respecto a la terapia de referencia:

En candidiasis, el tratamiento de referencia en situaciones clínicas de inestabilidad serían las equinocandinas y la Anfotericina B. Entre estas opciones, las equinocandinas **tienen un precio equivalente (Anidulafungina y Micafungina)**, y **existe un coste incremental de - 420 euros por tratamiento respecto a Caspofungina y de 1.334 a 3.225€ respecto a Anfotericina B Liposomal.**

En candidiasis esofágica el tratamiento de referencia es Fluconazol, **el coste incremental es de 9.242€.**

7.2. a-Coste Eficacia Incremental (CEI).

Coste Eficacia Incremental (CEI) en profilaxis de infección fúngica en paciente con trasplante hematopoyético.

VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Ausencia de infección fúngica al final del tto y a las 4 semanas de finalizar.	Micafungina 50 mg vs. Fluconazol 400 mg IV	15 (8-111)	206,05 euros/día	3090 (1648-22.866) euros

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo en profilaxis en paciente con trasplante hematopoyético y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional en que se evita una infección fúngica, el coste adicional estimado es de 3090 €, aunque también es compatible con un CEI de 1.648€ y 22.866€.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

En cuanto a eficacia, Micafungina en los distintos ensayos clínicos ha demostrado la no inferioridad. En candidemia o candidiasis invasiva ha demostrado ser no inferior a Anfotericina B liposomal y Caspofungina; en candidiasis esofágica Micafungina es no inferior a Fluconazol y a Caspofungina, y en profilaxis en pacientes que van a ser sometidos a trasplante de células hematopoyéticas es superior a Fluconazol con un NNT de 15, pero con un IC95 muy amplio, de 8 a 111.

Los comparadores de estos ensayos son adecuados; en la mayoría de las guías se recomienda el uso en candidiasis de Anfotericina B liposomal o una equinocandina, y en candidiasis esofágica y profilaxis en paciente de riesgo por inmunodepresión, se recomienda Fluconazol. Sin embargo, para evitar infección por *Aspergillus* es preferible el uso de itraconazol, medicamento con el cual se debería haber comparado también en este indicación.

En referencia a la seguridad, Micafungina en los ensayos clínicos frente a Fluconazol y Caspofungina presentan un perfil de seguridad muy similar; en cambio frente a Anfotericina B liposomal, presenta un mejor perfil de seguridad (en el grupo de Anfotericina B liposomal hay un mayor porcentaje de efectos adversos graves y discontinuaciones, y diferencias estadísticamente significativas en aumento de creatinina, hipocalcemia y reacciones en la infusión). Hay que tener en cuenta los resultados de los estudios preclínicos, donde se han descrito, en ratas, desarrollo de focos de alteración hepatocitaria y de tumores hepatocelulares, ocurriendo esto con unos niveles de fármaco en el rango de la exposición clínica. Igualmente habrá que considerar, al evaluar la seguridad del fármaco, las notificaciones de eventos de toxicidad hepática fatal en su uso post-autorización.

El coste del tratamiento de Micafungina en candidiasis es muy similar al de las equinocandinas actualmente disponibles (Anidulafungina y Caspofungina) e inferior al de Anfotericina B liposomal. Los ensayos clínicos presentan un perfil similar a caspofungina de en eficacia y seguridad. Sin embargo, los estudios preclínicos en animales, con riesgo de carcinogenicidad, las comunicaciones defectos adversos postcomercialización (la mayoría de Japón, donde los estudios de farmacovigilancia son obligatorios) y, fundamentalmente, la indicación de su uso sólo para pacientes en los que no procede usar otros antifúngicos (EMA), impide su empleo como alternativa terapéutica equivalente a otras equinocandinas. Esta decisión podría ser revisada en el futuro, si la farmacovigilancia postcomercialización fuese favorable y la EMA reconsiderase esta limitación.

Respecto a candidiasis esofágica vs. Fluconazol, contamos con un estudio en pacientes muy distintos a los que tratamos en nuestros hospitales, siendo el coste muy superior (coste-incremental por paciente de 9.242 euros). En la profilaxis en pacientes sometidos a trasplante

hematopoyético, la superior eficacia de micafungina es atribuible en gran medida a aspergilosis, cuya aparición sería prevenida por itraconazol. El coste/eficacia incremental vs. Fluconazol es de 3.090€, aunque con un intervalo de 1.648 a 22.866€. No se ha comparado con itraconazol.

En pediatría, actualmente hay autorizados para el tratamiento de la candidemia o candidiasis invasiva: Anfotericina B liposomal (>2 años), Caspofungina (>1 año) y Micafungina (en cualquier rango de edad, incluidos neonatos).

En pacientes neonatos, el único fármaco con uso autorizado en ficha técnica es Micafungina. Teniendo en cuenta la calidad metodológica del ensayo clínico que evalúa la no inferioridad frente a Anfotericina B liposomal, el perfil de seguridad similar (pues en niños la tolerancia a Anfotericina B es mejor que en adultos) y el potencial riesgo de toxicidad hepática con Micafungina, y teniendo en cuenta además que este grupo de edad es el que presenta elevaciones de las transaminasas más altas, se autoriza su uso con restricciones tal como lo indica la ficha técnica "Micafungina debe usarse sólo cuando no resulte adecuado el uso de otros antifúngicos".

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 15/6/2009

Decisión adoptada por el Comité: **D.- SE INCLUYE EN LA GFT *con* recomendaciones específicas. Se autoriza el uso restringido de Micafungina en pacientes menores de 12 meses para el tratamiento de la candidemia o candidiasis invasiva sólo cuando no resulte adecuado el uso de otros antifúngicos.**

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. EPAR Mycamine®, EMEA, 25.04.2008. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/> [consultado: 28.04.2009]
2. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369:1519–27.
3. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayasunondh T, et al.; Micafungin Invasive Candidiasis Study Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(9):820-6.
4. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;45:883–93.
5. deWet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, 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. *Clin Infect Dis* 2004;39:842–9.
6. Van Burik JA. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004;39:1407–16.
7. Pappa PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 Update by infectious diseases society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 2009; 48:503-35.
8. Mycamine. N° (497/08). Scottish Medicines Consortium, National Health System. Disponible en : www.scottishmedicines.org.uk [consultado: 28.04.2009]
9. Micafungine (MYCAMINE°): Candidoses graves: 3^e échinocandine, avec une hépatotoxicité parfois mortelle. *Rev Prescrire* 2009;29(305):177.1-177.4
10. Barberán J, Mensa J, Fariñas C, Llenares P, Serrano R, Menéndez R, et al. Recomendaciones de tratamiento antifúngico en pacientes con bajo grado de inmunosupresión. *Rev Esp Quimioter* 2008;21(2):127-42.

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

Texto provisional pendiente de revisión

Los autores/revisores de este informe, declara:

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

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

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

Nombre, fecha y firma:

Miriam Nieto Guindo
Juan Manuel Borrero Rubio
Abril 2009

Propuestas o alegaciones al borrador público.		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Valoración para el informe final
1. Paloma Anguita Alonso Medical Manager Astellas.	<p><u>Respecto a la evaluación del paciente pediátrico</u> (punto 8.1 del informe).</p> <p>- Poblaciones pediátricas estudiadas: La clasificación de la edad para pacientes pediátricos según lo establecido en las guías ICH (ICH Topic E11 Clinical investigation of medicinal products in the Paediatric Population) y adoptada esta clasificación por la EMEA sería, recién nacidos (neonatos) pretérmino; recién nacidos (neonatos) a término desde 0 a 27 días; bebés (desde los 28 días hasta los 23 meses), niños (desde los 24 meses hasta los 11 años), y adolescentes (desde los 12 años hasta los 16-18 años dependiendo de la región). Micafungina ha sido autorizado su uso en cualquier rango de edad incluido neonatos para el tratamiento de la candidiasis invasiva. Caspofungina ha sido autorizada para su uso a partir de 12 meses y Anfotericina a partir de 2 años de edad. Queda por tanto un rango de edad desde neonatos hasta los 12 meses donde Micafungina es la única alternativa terapéutica autorizada.</p> <p>- Desarrollo clínico: Se han analizado extensamente los perfiles farmacocinéticos de micafungina en las distintas poblaciones pediátricas susceptibles de ser tratadas con este antifúngico (1-3). Se han realizado varios ensayos clínicos en esta población (fases II y III) (4-6) donde fármacos tan útiles como anfotericina B no han estado avalados por estos estudios por las dificultades que supone su reclutamiento. Micafungina fue evaluado como primera línea de tratamiento (6) y fue tan eficaz como anfotericina en esta indicación. Existen ya publicaciones de experiencia clínica postautorización con micafungina siendo experiencias limitadas (6-11), sin embargo, a tener en cuenta por la limitada literatura en este grupo de pacientes. En un estudio de cohortes retrospectivo, se administró 0,5-1,0 mg/kg/día de micafungina a 4 prematuros (579,3 ± 80,5 g de peso) con candidiasis invasiva refractaria a AmB y fluconazol en los cuales fue imposible continuar su tratamiento por falta de respuesta terapéutica o debido a los efectos adversos. En cambio, al tratar estos pacientes con micafungina, esta fue efectiva, tolerada y no produjo ningún efecto adverso (7).</p> <p>- Aspectos de seguridad: Se han realizado análisis de seguridad en todos lo pacientes seguidos en ensayos clínicos (n=296). Los pacientes estudiados tenían numerosas comorbilidades, dos tercios aproximadamente recibieron un trasplante de médula ósea u otro tratamiento para neoplasias hematológicas y un 40% de los pacientes eran neutropénicos y el 16% eran neonatos. Ninguno de los efectos adversos representó un problema de seguridad mayor relacionada con el uso de micafungina. Este análisis demostró que micafungina tiene una buena seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos que tienen condiciones basales complejas y</p>	<p>Question 1.- Micafungina en Pediatría</p> <p>Efectivamente no estaba bien definido el grupo de edad que pasará a ser:</p> <p>Nota: Se autoriza el uso restringido de Micafungina en <u>pacientes menores de 12 meses</u> en el tratamiento de la candidemia o candidiasis invasiva en las que esté contraindicado el uso de Anfotericina B liposomal o bien se presente intolerancia o falta de respuesta a la misma</p> <p>El hecho de realizar el estudio pivotal en niños comparándolo con Anfotericina, y no obtener diferencias significativas, justifica el uso de anfotericina en el mismo grupo de población que micafungina. Por otro lado y según ficha técnica de micafungina: "Mycamine debe usarse solo cuando no resulte adecuado el uso de otros antifúngicos".</p>

	<p>amenazantes para la vida (12). En Japón, es obligatorio notificar los efectos adversos en estudios de vigilancia postautorización a gran escala y, aunque de forma global los efectos adversos en ensayos clínicos fueran más en el grupo pediátrico, no se ha notificado ningún problema mayor de seguridad en esta población. En ensayos clínicos micafungina fue mejor tolerado que anfotericina B liposomal y tan bien como fluconazol.</p> <p>- Coste de micafungina para esta indicación el coste incremental (tratamiento de 14 días Micafungina 50 mg) con respecto a Caspofungina 50 mg es de - 3.272 € (precios a PVL sin IVA; vial/día).</p> <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta: 1.Heresi GP, et al. Pediatric Infectious Disease Journal 2006;25(12):1110-1115. 2.Smith PB, et al. Pediatric Infectious Disease Journal 2009;28(5):412-415. 3.Hope WW, et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007;51(10):3714-3719. 4.Ostrosky-Zeichner L, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005. 5.Denning DW, et al. Journal of Infection 2006;53(5):337-349. 6.Queiroz-Telles F, et al. Pediatric Infectious Disease Journal 2008;27(9):820-826. 7.Kawaguchi C, et al. Pediatrics International 2009;51(2):220-224. 8.Santos RP, et al. Pediatric Infectious Disease Journal 2007;26(4):364-366. 9.Flynn PM, et al. 46th ICAAC, San Francisco, 2006; p. Abstr. M-891. 10.Sunakawa, K, et al. Japanese Journal of Chemotherapy 2008;56(2):190-201. 11.Arrieta AC, et al. 46th ICAAC, San Francisco, 2006; p. Abstr. M-876. 12.Arrieta AC, et al. ICAAC, 2007, Chicago; p. M-1162.</p>	
<p>2. Paloma Anguita Alonso Medical Manager Astellas.</p>	<p><u>Respecto a la seguridad de micafungina</u> (aportada por farmacovigilancia de Astellas Europa):</p> <p>- <u>Evaluación postautorización (punto 6.3 de la evaluación)</u>. Hasta la fecha, más de 450.000 pacientes han sido tratados con micafungina (datos de IMS). En el momento del registro en la EMEA, habían recibido este fármaco 296.194 pacientes en Japón, 19.505 en EEUU y 202 en Europa (EPAR). La mayoría de los datos disponibles son por lo tanto de Japón (comercializado en 2002). El global de efectos adversos notificados postautorización se ajustan al perfil de seguridad de micafungina presentado en la sección 4.8 de la ficha técnica y al análisis de los pacientes en ensayos clínicos (1). Con el volumen de pacientes referido anteriormente, se han notificado 20 casos fatales por ser considerados como posiblemente relacionados con micafungina. Al final del seguimiento de estos 20 casos, solo 9 se consideraron posible o probablemente relacionados con micafungina, el resto se clasificaron como de relación improbable o desconocida. La mayoría de estos pacientes tenían factores de confusión importantes como son la enfermedad de base o los medicamentos asociados (que mostraban toxicidad hepática), que pudieran relacionarse con el exitus.</p> <p>- <u>En el resumen del informe (8.1)</u>: en las conclusiones se añan estos datos y los postautorización y se relacionan con otras alternativas disponibles (se nombra anidulafungina y caspofungina). En esta comparativa podría ser interesante contextualizarla con los siguientes datos:</p> <p>1. Desarrollo clínico: Micafungina ha sido estudiado en 3028 pacientes de ensayos clínicos: 2002 con infecciones candidiásicas, 375 con aspergilosis invasiva (primaria o refractaria) y 651 en profilaxis de enfermedad fúngica invasiva. La población incluida en estos ensayos clínicos de forma única es reflejo de lo que sucede en la clínica ya que en los criterios de exclusión de los ensayos clínicos se permitió reclutar pacientes con osteomielitis, endocarditis y otras localizaciones que no se incluyeron en otros ensayos de registro de otros fármacos. Por ello, más de un 50% de los pacientes estudiados estaban en la UCI al inicio del estudio (2) diferencia importante con otros ensayos de registro. Por lo tanto ni por número ni por características de estos pacientes parece adecuado realizar comparación directa de los datos obtenidos en distintos ensayos clínicos. Sin embargo sí hay un ensayo (3) donde se compara micafungina con caspofungina en 595 pacientes donde se demuestra que incluso las dosis más elevadas de micafungina no fueron más tóxicas que las habituales de caspofungina.</p> <p>2. Datos postautorización: Como se ha expuesto previamente la mayoría de notificaciones de efectos adversos son de estudios de vigilancia postautorización en Japón (fase IV), que son de obligatorio cumplimiento en este país tras la comercialización de un fármaco. Ni caspofungina ni anidulafungina han sido aprobados en Japón por lo que los datos postautorización</p>	<p>Cuestión 2.- Seguridad Micafungina.</p> <p>En cuanto a seguridad ya se manifiesta la Agencia Española del Medicamento: <i>"La decisión sobre el uso de Mycamine debe tomarse teniendo en cuenta el riesgo potencial de desarrollo de tumores hepáticos (ver sección 4.4)."</i> y en esta sección se resaltan y encuadran los efectos adversos de origen hepático. Además en todos los EC pivotaes se excluyen los pacientes con insuficiencia hepática.</p> <p>Se ha cambiado la redacción de esta parte. Si bien puede haber datos diversos en estudios clínicos, prevalece la restricción oficial y las consideraciones hechas por la EMEA en cuestiones de farmacovigilancia. Se ha añadido en el texto la consideración de que los estudios de farmacovigilancia son obligatorios en Japón, de donde provienen la mayoría de notificaciones de RAM (apartados 6.3 y 8.1).</p>

	<p>dependen mayoritariamente de los programas de notificación espontánea de efectos adversos.</p> <p>3. Hay estudios observacionales en población tan susceptible al daño hepático como los pacientes con trasplante hepático incluso con insuficiencia hepática grave donde micafungina se administró de forma segura y eficaz (4).</p> <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cornely OA, et al. 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), September 17-20, 2007, Chicago, USA, Poster session (2007), p. M-1175. 2. Kuse ER, et al. Lancet 2007;369(9572):1519-1527. 3. Pappas PG, et al. Clinical Infectious Diseases 2007;45(7):883-893. 4. Muraki Y, et al. Biological & Pharmaceutical Bulletin 2009;32(4):750-754. 	
<p>3. Paloma Anguita Alonso Medical Manager Astellas.</p>	<p><u>Respecto a la evaluación del paciente hematológico</u> (punto 5 del informe).</p> <p>En el análisis del ensayo clínico de Kuse, se argumenta que hay un bajo porcentaje de pacientes neutropénicos, sin embargo, dado que el ensayo incluye un total de 531 pacientes, el núm. de neutropénicos en ese estudio es de 34 y en conjunto, el global de estos pacientes en los grandes ensayos clínicos asciende a 80 (Kuse, Pappas, Queiroz-Telles) excluyendo los estudiados en ensayos fases I y II. Esto supone un número muy por encima del de ensayos de registro de otras equinocandinas o anfotericina B liposomal. Por otra parte, micafungina lleva 6 años comercializada en Japón y 3 en EEUU por lo que se han publicado estudios post-comercialización destacando su utilidad en el paciente <u>neutropénico</u> tanto en tratamiento como en profilaxis (ver abajo).</p> <p>Además, de estudios observacionales que evalúan eficacia y seguridad en el paciente hematológico con IFI (4) o en pacientes sometidos a trasplante hematológico o de órgano sólido, en uso concomitante con inmunodepresores (5).</p> <p>Por ello, micafungina es un fármaco que a diferencia de otros, en el momento de su comercialización en España ha sido ampliamente estudiado en su desarrollo clínico y además aporta experiencia con buenos resultados de eficacia y seguridad en el tratamiento y profilaxis del paciente hematológico.</p> <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiramatsu Y, et al. Int J Hematol 2008;88:588-595 2. Hashino S, et al. Int J Hematol 2008;87:91-97 3. Toubai T, et al. Internal Medicine 2007;46(1):3-9 4. Tamura K, et al. Leukemia and Lymphoma 2009;50(1):92-100 5. Forrest GN, et al. Transplantation 2006;82(11):1549 	<p>Question 3.- Tratamiento y profilaxis pacientes neutropénicos.</p> <p>No se podrían adicionar los pacientes neutropénicos de estudios con objetivos distintos. Sólo se comenta el bajo número de pacientes en el de Kuse, que es donde se intenta probar la no inferioridad con respecto a Anfotericina B en pacientes neutropénicos y: <i>"La no inferioridad no se demostró para los pacientes con neutropenia, aunque hay que tener en cuenta el bajo número de pacientes y por tanto, la poca posibilidad de detectar diferencias"</i>.</p> <p>En cuanto a la profilaxis, el ensayo de Van Buril lo compara únicamente con Fluconazol, no estando la selección de pacientes muy balanceada pues hay diferencias significativa en el grupo de fluconazol con mayor nº de pacientes con aspergilosis (no es sensible a fluconazol, sí lo sería a itraconazol) y con una gran proporción de C. glabrata también en el grupo de fluconazol (porcentaje elevado de resistencias documentadas).</p> <p>En definitiva, los ensayos clínicos pivotaes están orientados a conseguir la No inferioridad frente a comparadores utilizados en la clínica actualmente (aunque falta el uso de itraconazol como profilaxis en una población con riesgo de aspergilosis), y eso se ha conseguido en mayor o menor medida. Pero lo importante es que el nicho terapéutico está ya ocupado por otras equinocandinas en las diferentes GFT de hospitales, y la restricción de seguridad incluida en la ficha técnica por la EMEA, impide su declaración como alternativa terapéutica equivalente.</p>

Hiramatsu Y, et al (1) y Hashino S, et al (2)

-Nº de pacientes: 106 pacientes (adultos) -Diseño: aleatorizado, abierto, multicéntrico
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Micafungina: 150 mg/día; Fluconazol: 400 mg/día -Criterios de inclusión: Pacientes adultos con enfermedad hematológica maligna que ingresasen consecutivamente en los 6 centros del estudio. -Criterio de exclusión: anafilaxia al fármaco estudio, Bilirrubina elevada 3 veces o AST, ALT más de 5 veces los valores normales (1).

-Nº de pacientes: 73 pacientes (adultos) -Diseño: prospectivo, abierto, unicéntrico mica y retrospectivo fluconazol -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Micafungina: 100 mg/día; Fluconazol: 400 mg/día -Criterios de inclusión: Pacientes adultos sometidos a TMO alogénico. -Criterios de exclusión: anafilaxia al fármaco estudio, IFI activa (2).

Resultados	Mica 150 (50)	Fluco (50)	Mica 100 (44)	Fluco (29)
- Ausencia de infección fúngica al final del tto y seguimiento.	94%	88%	87,8%	65,5%

-Tipo de análisis: Estudio de no inferioridad. Análisis ITTM

Toubai T, et al (3)

-Nº de pacientes: 23 pacientes (adultos)
-Diseño: Observacional unicéntrico, no comparativo -Tratamiento grupo activo: Micafungina
-Criterios de inclusión: Pacientes adultos con fiebre y neutropenia que no respondieron a antibioterapia de amplio espectro que se ingresaron consecutivamente en hematología -Criterios de exclusión: anafilaxia al fármaco estudio, embarazo o lactancia, HIV positivo o recibir otro antifúngico
- Resultados: 17/23 (73,9%)