

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MAIO HOSPITALAR

DCI – Micafungina

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5113477	Mycamine	1 frasco para injetáveis com pó para solução para perfusão a 50 mg	*	*	Astellas Pharma Europe
5113501		1 frasco para injetáveis com pó para solução para perfusão a 100 mg	*	*	B.V.

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

Data de autorização de utilização: 26/12/2012

Duração da autorização de utilização – 2 anos

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

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 1.2 - Medicamentos anti-infecciosos - Antifúngicos

Código ATC: J02AX05 micafungin

Indicações Terapêuticas constantes do RCM:

Mycamine é indicado em:

Adultos, adolescentes ≥ 16 anos de idade e idosos:

- Tratamento de candidíase invasiva.
- Tratamento de candidíase esofágica em doentes para quem a terapêutica intravenosa é apropriada.
- Profilaxia de infecção por *Candida* em doentes submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas ou doentes onde é esperada neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 500 células / μ l) por 10 ou mais dias.

Crianças (incluindo recém-nascidos) e adolescentes < 16 anos de idade:

- Tratamento de candidíase invasiva.
- Profilaxia de infecção por *Candida* em doentes submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas ou doentes onde é esperada neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 500 células / μ l) por 10 ou mais dias.

A decisão de usar Mycamine deve ter em consideração um potencial risco de desenvolvimento de tumores hepáticos (ver secção 4.4). Por conseguinte, Mycamine só deve ser usado se outros antifúngicos não forem adequados.

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

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior), com exceção da indicação transplante, onde a indicação considerada é de transplante alogénico [ver ponto 4. Observações].

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Na maioria das indicações, a micafungina demonstrou não ser inferior aos comparadores – caspofungina, anfotericina B lipossómica, fluconazol, e posaconazol. Apenas na indicação na profilaxia de infeção por *Candida* em doentes submetidos a transplante (autólogo) de células estaminais hematopoiéticas que sejam de alto risco (e resistentes ao fluconazol) se admite existir uma lacuna terapêutica que a micafungina pode preencher.

O tratamento com micafungina, considerando o conjunto das indicações aprovadas, é inferior ao custo das terapêuticas com os diferentes comparadores.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>A micafungina inibe de forma não competitiva a síntese do 1,3-β-D glucano que é um componente essencial da parede dos fungos. O 1,3-β-D-glucano não se encontra presente em células de mamíferos.</p> <p>A micafungina demonstra actividade fungicida contra a maioria das espécies de <i>Candida</i> e proeminentemente inibe activamente o crescimento da hifa das espécies <i>Aspergillus</i>.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador seleccionado	<ul style="list-style-type: none"> - Indicação tratamento de candidíase invasiva em adultos, crianças com mais de 16 anos e idosos: caspofungina. - Indicação tratamento de candidíase esofágica em doentes para quem a terapêutica intravenosa seja apropriada, em adultos, crianças com mais de 16 anos e idosos: fluconazol e, nos casos de resistência ao fluconazol, anfotericina B lipossómica. - Indicação profilaxia de infeção por <i>Candida</i> em doentes submetidos a transplante hematopoiético de células estaminais ou doentes onde é esperada neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos <500 células/μl) por 10 ou mais dias, em adultos, crianças com mais de 16 anos e idosos: posaconazol. - Indicação tratamento de candidíase invasiva em recém-nascidos e crianças com idade inferior a 16 anos: anfotericina B - Indicação profilaxia de infeção por <i>Candida</i> em doentes submetidos a transplante hematopoiético de células estaminais ou doentes onde é esperada neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos <500 células/μl) por 10 ou mais dias, em recém-nascidos e crianças com idade inferior a 16 anos: fluconazol
Valor terapêutico acrescentado	<p>- Indicação tratamento de candidíase invasiva em adultos, crianças com mais de 16 anos e idosos: em comparação direta (Pappas, 2007), a micafungina revelou não</p>

ser inferior à caspofungina. Em ensaio comparativo com a anfotericina (Kuse, 2007), a micafungina teve globalmente eficácia similar, com tendência a melhor perfil de segurança, mas a taxas de sucesso inferiores nos doentes mais graves (APACHE >20).

- Indicação tratamento de candidíase esofágica em doentes para quem a terapêutica intravenosa seja apropriada, em adultos, crianças com mais de 16 anos e idosos: comparada com o fluconazol e a caspofungina, a micafungina obteve resultados similares (de Wet, 2005 e Viljoen, não publicado) em termos de eficácia e segurança. Nesta indicação, em primeira linha, em doentes sem resistência ao fluconazol, a micafungina não é inferior ao fluconazol; nos casos resistentes à terapêutica de primeira linha com fluconazol, a micafungina em comparação indireta, admite-se equivalência terapêutica face ao comparador anfotericina B lipossómica.

- Indicação profilaxia de infeção por *Candida* em doentes submetidos a transplante hematopoiético de células estaminais ou doentes onde é esperada neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos <500 células/ μ l) por 10 ou mais dias, em adultos, crianças com mais de 16 anos e idosos: O posaconazol é o único medicamento que provou reduzir de forma significativa a mortalidade nesta indicação. Embora não haja estudos de comparação direta entre o posaconazol e a micafungina, pode ser estabelecida uma comparação indireta. A micafungina, comparada com o fluconazol (van Burik, 2004), apresentou ligeira vantagem na taxa de sucesso no final do tratamento, não tendo existido diferenças na mortalidade e na incidência de infeção fúngica invasiva. Globalmente, a micafungina foi considerada, pelo menos, não inferior ao fluconazol. O posaconazol, em comparação com o fluconazol, demonstrou reduzir a mortalidade. Por isso, considera-se que a micafungina não é melhor que o posaconazol. No entanto, no pequeno grupo de doentes com contraindicação para o posaconazol (por eventual toxicidade hepática), a micafungina poderá transitoriamente constituir uma alternativa. Ou seja, admite-se vantagem da micafungina em doentes com reação adversa prévia ao posaconazol.

- Indicação tratamento de candidíase invasiva em recém-nascidos e crianças com idade inferior a 16 anos: apesar de nos ensaios clínicos, a população pediátrica não ter dimensão suficiente para ter resultados conclusivos (Kuse, 2007), assumiu-se que a micafungina tem equivalência terapêutica em relação à anfotericina B lipossómica.

- Indicação profilaxia de infeção por *Candida* em doentes submetidos a transplante hematopoiético de células estaminais ou doentes onde é esperada neutropenia

(contagem absoluta de neutrófilos <500 células/ μ l) por 10 ou mais dias, em recém-nascidos e crianças com idade inferior a 16 anos: A micafungina apresentou maior eficácia que o fluconazol, apesar de o ensaio clínico não ter doentes pediátricos suficientes para se poderem fazer inferências estatísticas. Admite-se que em doentes de baixo risco, o fluconazol continua a ser recomendado. Em doentes de alto risco, pelas resistências ao fluconazol, haverá uma lacuna terapêutica, que a micafungina pode preencher, potenciada por um perfil de interações medicamentosas favorável.

A micafungina não deve ser dada em transplante autólogo (ver ponto 4. Observações).

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação

Adultos, adolescentes \geq 16 anos de idade e idosos:

- Indicação “Tratamento de candidíase invasiva”: Micafungina, 100 mg/dia, *Versus* caspofungina IV; doentes com peso \leq 80 kg: 1º dia: dose carga única de 70 mg; 2º dia e seguintes: 50 mg/dia; doentes com peso > 80 kg: 1º dia: dose carga única de 70 mg; 2º dia e seguintes: 70 mg/dia.

Duração da terapêutica: tempo médio de tratamento de 21 dias.

- Indicação “Tratamento de candidíase esofágica em doentes para quem a terapêutica intravenosa seja apropriada”:

Micafungina, 150 mg/dia, *Versus anfotericina B lipossómica IV (2ª linha: nos casos resistentes fluconazol) (não aplicável na 1ª linha, dado a terapêutica com fluconazol)*: início com dose diária de 1 mg/kg peso e aumento progressivo até 3 mg/kg peso; considerar a dose de 3 mg/kg peso (PMD, dose habitualmente mais utilizada, em manutenção a partir do 5º dia; se doentes sem melhoria a dose é aumentada para 5 mg/kg peso).

Duração da terapêutica: tempo médio de tratamento de 21 dias.

- Profilaxia de infeção por *Candida* em doentes submetidos a transplante hematopoiético de células estaminais ou doentes onde é esperada neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos <500 células / μ l) por 10 ou mais dias:

Micafungina, 50 mg/dia, *Versus posaconazol, suspensão oral, 200 mg 3x/dia*.

Duração da terapêutica: tempo médio de tratamento de 21 dias.

Crianças (incluindo recém-nascidos) e adolescentes <16 anos de idade

- Tratamento de candidíase invasiva: Micafungina, 2 mg/Kg/dia, *Versus anfotericina B lipossómica*: início com dose diária de 1 mg/kg peso e aumento

	<p>progressivo até 3 mg/kg peso; considerar a dose de 3 mg/kg peso (PMD, dose habitualmente mais utilizada, em manutenção a partir do 5º dia; se doentes sem melhoria a dose é aumentada para 5 mg/kg peso). É de admitir 25 Kg como peso médio (percentil 50 aos 8 anos), dado que se trata não só de adolescentes mas essencialmente crianças, possivelmente a maioria até à fase da pré-adolescência (12 anos).</p> <p>Duração da terapêutica: tempo médio de tratamento de 21 dias.</p> <p>- Profilaxia de infeção por <i>Candida</i> em doentes submetidos a transplante hematopoiético de células estaminais ou doentes onde é esperada neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos <500 células / µl) por 10 ou mais dias:</p> <p>Micafungina, 1 mg/Kg/dia <i>Versus</i> ausência de comparador (existência de lacuna terapêutica).</p> <p>Duração da terapêutica: tempo médio de tratamento de 21 dias.</p>
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	O tratamento com micafungina, considerando o conjunto das indicações aprovadas, apresenta vantagem económica, pois tem um custo inferior ao custo dos tratamentos com os diversos comparadores selecionados,

4. OBSERVAÇÕES

- A indicação “Profilaxia de infeção por *Candida* em doentes submetidos a transplante hematopoiético de células estaminais”, tanto em crianças como em adultos, não foi bem traduzida para a língua portuguesa. No procedimento centralizado de AIM a indicação é “Prophylaxis of *Candida* infection in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation”, ou seja, é apenas autorizada no transplante alogénico. A consideração deste medicamento no transplante autólogo não deve pois ser que equacionada (por exemplo, o estudo da micafungina com crianças foi quase exclusivamente em crianças submetidas a transplante alogénico). Na presente avaliação considerou-se, portanto, apenas o transplante alogénico.
- Em 22-07-2010, foi indeferido um pedido anterior de utilização deste medicamento em meio hospitalar por não ter apresentado vantagem económica, apesar de ter sido reconhecido o seu valor terapêutico acrescentado.

5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

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

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Mycamine - 14/09/2011
2. Resumo das características dos medicamentos contendo anfotericina B lipossómica
3. Resumo das características do medicamento Noxafil - 19/12/2011
4. Resumo das características do medicamento Cancidas - 07/09/2011
5. European Public Assessment Report – Mycamine - 08/05/2008
6. Pappas, P.G. *et al.* Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Inf Dis* 2007; 45: 883-93.
7. Kuse, E.R. *et al.* Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519-27.
8. de Wet, N.T.E. *et al.* A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) versus fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 899–907.
9. Viljoen, J.J. *et al.* A randomized, double-blind, comparative trial of two dosing regimens of micafungin versus caspofungin for the treatment of esophageal candidiasis. Submitted (to be updated once article is published).
10. Van Burik, J.A. *et al.* 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.