

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI MICA FUNGINA  
(MYCAMINE® )**

**Presentata da** Dott. E. Angelucci – Direttore S.C. Ematologia P.O. Businco ASL 8

**In data** luglio 2010

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi):

*“Micafungina è l'unica echinocandina con indicazione per l'uso nei pazienti pediatrici, inclusi i neonati”.*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

Le infezioni fungine invasive rappresentano un problema clinico di rilevante e crescente entità nella gestione dei pazienti ospedalizzati e immunocompromessi. In particolare, tali infezioni sono relativamente comuni nei pazienti con HIV o AIDS, nei pazienti sottoposti a trapianto, nei pazienti oncologici e, infine, nei pazienti con altre patologie trattati con farmaci immunosoppressori.

Le infezioni da *Candida* sono ritenute la terza o quarta causa delle infezioni ematologiche nei pazienti pediatrici, nei pazienti con patologie maligne e nei pazienti ospedalizzati, con un'incidenza variabile tra l'8 e il 10%. La mortalità può variare dal 20% nei pazienti pediatrici al 47% nei pazienti nelle unità di terapia intensiva. Negli anni ottanta, il 75% delle infezioni da *Candida* era sostenuto dalla Specie *Candida Albicans* ma ora questa percentuale è scesa a valori inferiori al 60%. Parallelamente, in questo arco di tempo, si è verificato un aumento dell'incidenza di infezioni da *C. glabrata* (da 2% a 26%), *C. parapsilosis* (da 10% a 20%) e *C. tropicalis* (da 2% a 24%)

**2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Le recentissime linee guida dell'Infectious Diseases Society of America (2009) riportano per il trattamento della candidemia in pazienti neutropenici: una echinocandina o amfotericina liposomiale (A-II) come prima scelta; in alternativa fluconazolo (B-III), in pazienti non neutropenici adulti, bambini e neonati: fluconazolo o una echinocandina come prima scelta (A-1); in caso di intolleranza si raccomanda amfotericina B desossicolato/liposomiale o voriconazolo (A-1).

Nel trattamento della candidosi esofagea: fluconazolo (A-I), una echinocandina o amfotericina desossicolato (B-II) come prima scelta, in alternativa itraconazolo, posaconazolo o voriconazolo (A-III).

Nel trattamento della candidosi neonatale: amfotericina desossicolato (A-II) oppure fluconazolo (B-II) in prima linea, in alternativa amfotericina B liposomiale (B-III). L' echinocandine devono essere utilizzate con cautela e limitatamente ai casi di resistenza o tossicità al fluconazolo e all'amfotericina B (B-III).

Nella profilassi delle infezioni da candida in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali con neutropenia: il fluconazolo, il posaconazolo ed il micafungine sono raccomandati durante il periodo di neutropenia (A-I).

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Le linee guida ECIL del 2007 raccomandano nella profilassi delle infezioni fungine in pazienti con leucemia sottoposti a trapianto di midollo osseo fluconazolo (os/ev) e posaconazolo (os) entrambi con livello di evidenza AI, itraconazolo ev seguito da os con livello BI e micafungin, ma con livello CI.

Il farmaco viene anche raccomandato con livello A II nel trattamento della candidemia solo nella popolazione generale e non nei pazienti neutropenici considerata la scarsità di dati disponibili.

Sono riportati anche i seguenti trattamenti alternativi:

nel trattamento delle candidiasi invasive sono registrati: caspofungin e anidulafungin (echinocandine); posaconazolo, itraconazolo, voriconazolo, fluconazolo (derivati triazolici); le diverse formulazioni di amfotericina (antimicotici-antibiotici), nel trattamento della candidiosi esofagea sono registrati: fluconazolo, itraconazolo e posaconazolo, nella profilassi della candida (nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico) sono impiegati: fluconazolo, itraconazolo sospensione orale (che presenta però scarsa compliance a causa della pessima palatabilità del prodotto, mentre le compresse sono diffusamente utilizzate ma off-label), posaconazolo.

Le echinocandine e le diverse formulazioni di amfotericina prevedono solo somministrazione ev, mentre voriconazolo e fluconazolo sono disponibili per entrambe le vie di somministrazione ev e os, itraconazolo e posaconazolo solo per os.

### 3. INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni registrate:

Trattamento della candidosi invasiva (adulti e bambini, inclusi i neonati), trattamento della candidosi esofagea in pazienti per i quali sia appropriata una terapia endovenosa, profilassi delle infezioni da Candida in pazienti (adulti e adolescenti) sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o in pazienti che si prevede possano manifestare neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 500 cellule/mcl) per 10 o più giorni.

Il farmaco è inserito in classe H ad uso ospedaliero ed è inserito nell'elenco dei farmaci soggetti a monitoraggio intensivo.

#### Dosaggio:

Candidosi invasiva: 2 mg/kg/die (peso ≤40 kg); 100mg/die (peso >40 kg) minimo 14 giorni. Candidosi esofagea: 3mg/kg/die (peso ≤ 40 kg); 150 mg/die (peso > 40 kg). Profilassi infezioni da Candida: 1 mg/kg/die (peso ≤ 40 kg); 50 mg/die (peso >40 kg).

Micafungin è antimicotico lipopeptidico appartenente alla classe delle echinocandine, registrato con procedura centralizzata europea; è il terzo disponibile in Italia, dopo caspofungina e anidulafungina. Le echinocandine bloccano la sintesi dell'1,3-beta-D-glucano, un componente essenziale della parete cellulare di molti funghi patogeni (non presente nelle cellule dei mammiferi).

Ad oggi non sono stati definiti metodi standardizzati per misurare la sensibilità alle echinocandine e i risultati dei test *in vitro* non coincidono necessariamente con i risultati *in vivo* o con quelli clinici. Micafungin è attivo *in vitro* contro la maggior parte dei ceppi isolati di *Candida* spp. e di *Aspergillus* spp.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Possiede una buona attività contro ceppi di *Candida albicans* resistenti al fluconazolo e contro ceppi di *Candida non-albicans* (es. *C. glabrata* e *C. krusei*) intrinsecamente resistenti al fluconazolo.

Infuso per via endovenosa in 30 minuti, micafungin ha una farmacocinetica lineare. Non ci sono evidenze di accumulo dopo somministrazioni ripetute; lo steady-state è raggiunto in 4-5 giorni. Fortemente legato alle proteine plasmatiche (> 99%), viene metabolizzato a livello epatico attraverso vie indipendenti dal sistema CYP450. L'emivita terminale, di circa 11-17 ore, consente un'unica infusione giornaliera; l'eliminazione avviene prevalentemente per via fecale. La clearance risulta influenzata dall'età, con valori medi 5 volte superiori nei neonati prematuri (età gestazionale di 26 settimane) e 1,3 volte nei bambini da 2 a 11 anni. Non sono richiesti aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza renale.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

#### 1) *Trattamento candidosi invasiva*

In uno studio controllato, in doppio cieco, di "non inferiorità", 595 pazienti con diagnosi di candidemia o altre forme di candidosi invasiva sono stati randomizzati a micafungin 100 mg/die, micafungin 150 mg/die o a caspofungina (70 mg come dose di carico seguiti da 50 mg/die come dose di mantenimento; 35 mg/die nei pazienti con insufficienza epatica) e stratificati sulla base del punteggio APACHE (≤ 20 o > 20). L'endpoint principale era il successo del trattamento, definito come eradicazione micologica (documentata o presunta) e risposta completa (guarigione) o parziale (miglioramento) valutata secondo il criterio *intention to treat* (ITT), cioè su tutti i pazienti randomizzati, al termine della fase in cieco di somministrazione endovenosa. La durata mediana del trattamento è stata di 14 giorni in tutti e tre i gruppi. L'endpoint primario è stato raggiunto dal 76% dei pazienti trattati con micafungin 100 mg, dal 71% di quelli trattati con micafungin 150 mg e dal 72% di quelli trattati con caspofungina. Non avendo superato la differenza prefissata del 15%, micafungin, ad entrambi i dosaggi, è risultato non inferiore a caspofungina. Non sono emerse differenze in termini di mortalità, recidive dell'infezione o eventi avversi tra i gruppi.

In un altro studio randomizzato, in doppio cieco, condotto su 531 pazienti con segni clinici di candidemia, micafungin 100 mg si è dimostrato "non inferiore" ad amfotericina B liposomiale (3 mg/kg/die). L'endpoint principale era il successo, definito come risposta micologica e clinica, al termine del trattamento (durata mediana di 15 giorni), ed è stato del 90% in entrambi i gruppi (analisi per protocollo, PP) e del 72% nel gruppo micafungin e 68% nel gruppo amfotericina B (analisi secondo ITT). Dopo la stratificazione per condizioni di neutropenia, la differenza tra i gruppi è stata dello 0,7% (PP) e 3,9% (ITT).

In un sotto-studio del trial precedente, realizzato su 98 bambini di età inferiore a 15 anni (compresi 12 neonati e 19 neonati prematuri) con candidemia, il successo del trattamento (durata mediana 15 giorni) è risultato simile tra micafungin (2 mg/kg/die) e amfotericina B (3 mg/kg/die) con percentuali di successo rispettivamente dell'85% e dell'88% (PP) e del 69% e 74% (ITT). Il campione della popolazione pediatrica non aveva la numerosità necessaria da permettere una analisi di non inferiorità.

Complessivamente, nei due studi, i pazienti (85% con candidemia) risultavano in maggioranza non neutropenici (90% circa) e non in gravi condizioni (tra il 75 e l'80% aveva un punteggio APACHE ≤ 20). Non sono emerse

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

differenze in termini di efficacia dalla specie di *Candida* all'origine dell'infezione, dal sito primario o dalla condizione di neutropenia.

### 2) *Trattamento candidosi esofagea*

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, di dose-risposta, della durata di 14-21 giorni, ha confrontato micafungin 50, 100 o 150 mg/die con fluconazolo 200 mg/kg, somministrati per infusione endovenosa di 1 ora una volta al giorno, in 245 pazienti HIV-positivi affetti da candidosi esofagea accertata endoscopicamente e con test colturali. Le percentuali di guarigioni endoscopiche con micafungin sono state del 69% (50 mg), 77% (100 mg) e 90% (150 mg) contro 87% con fluconazolo.

In un altro studio randomizzato, in doppio cieco, di "non inferiorità" condotto su 523 pazienti con candidosi esofagea documentata endoscopicamente, dopo un trattamento della durata mediana di 14 giorni, le percentuali di guarigioni su base endoscopica sono state dell'87,7% con micafungin 150 mg/die e dell'88% con fluconazolo 200 mg/die.

### 3) *Profilassi infezioni micotiche invasive nella HSCT*

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, effettuato su 882 pazienti adulti e pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) ha confrontato la profilassi con micafungin 50 mg e.v. una volta al giorno (1 mg/kg/die nei pazienti con peso <50 kg) con fluconazolo 400 mg e.v. una volta al giorno (8 mg/kg/die nei pazienti con peso <50 kg) durante la fase neutropenica (mediana 13 giorni). Il successo del trattamento, definito come assenza di una infezione fungina comprovata, sospetta o probabile al termine del trattamento e dopo 4 settimane, è stata dell'80% con micafungin e del 73,5% con fluconazolo, una differenza statisticamente significativa. La durata mediana del trattamento è stata di 19 giorni per micafungin e 18 giorni per fluconazolo nella popolazione adulta (n=798) e di 23 giorni nella popolazione pediatrica (n=84). Infezioni intercorrenti complicate o probabili da *Aspergillus* sono state osservate in 1 paziente *contro* 7 e da *Candida* sono state osservate in 4 pazienti *contro* 2 rispettivamente nel gruppo micafungin e nel gruppo fluconazolo. Altre infezioni intercorrenti erano causate da *Fusarium* (1 e 2 pazienti) e *Zygomycetes* (1 e 0 pazienti).

### **Effetti indesiderati e tollerabilità**

Nello studio di confronto con la caspofungina, a manifestare un evento avverso è stato il 22% e 23% dei pazienti trattati con micafungin 100 mg e 150 mg e il 24% dei pazienti trattati con caspofungina. I più comuni comprendevano aumento della fosfatasi alcalina, alterazioni dei test di funzionalità epatica, ipokaliemia, nausea, stitichezza, rash cutanei.

Nello studio comparativo, micafungin è risultato meglio tollerato dell'amfotericina B, con un tasso di drop out inferiore (4,9% vs. 9%). Gli effetti indesiderati che hanno avuto una incidenza più bassa nel gruppo micafungin sono stati l'aumento della creatinemia e le reazioni legate all'infusione; micafungin si è reso più spesso responsabile di eventi avversi epatici. La mortalità non è risultata diversa tra i due trattamenti, ma le infezioni fungine hanno contribuito al decesso di 34 pazienti (13%) nel gruppo micafungin e di 25 pazienti (9%) nel

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

gruppo amfotericina B. Nella popolazione pediatrica, l'incidenza degli eventi avversi, qualitativamente simili a quelli osservati negli adulti, è stata 37% con micafungin e 43% con amfotericina B.

Nel trattamento della candidosi esofagea, gli eventi avversi sono stati più comuni con micafungin (27,7%) che con fluconazolo (21,3%), così come le sospensioni del trattamento (2,3% vs. 0,8%).

Il trattamento con micafungin è stato associato ad una significativa compromissione della funzionalità epatica. Negli studi clinici, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse a carico del fegato è stata dell'8,6% (260/3.028). Le più frequenti sono state aumento dell'aspartato amino transferasi, della fosfatasi alcalina, dell'alanina amino transferasi, iperbilirubinemia e alterazioni dei test di funzionalità epatica. Per alcuni pazienti sono state riportate disfunzioni epatiche più gravi, epatiti o insufficienza epatica, inclusi casi fatali. I bambini di età <1 anno possono essere maggiormente soggetti a danni epatici.

Nei ratti si è osservato lo sviluppo di tumori epatocellulari dopo un periodo di trattamento di 3 mesi. La soglia presunta è approssimativamente all'interno dell'intervallo di esposizione clinica e il rischio non può essere escluso nell'uomo. La scheda tecnica raccomanda di monitorare strettamente la funzionalità epatica durante il trattamento e di sospendere il farmaco in presenza di persistenti aumenti di ALT/AST. Consiglia, inoltre, di valutare bene il rapporto beneficio/rischio prima di utilizzare micafungin in pazienti con grave funzionalità epatica o con patologie epatiche croniche note per rappresentare una condizione preneoplastica quale fibrosi epatica, cirrosi, epatite virale, patologie epatiche neonatali o alterazioni enzimatiche congenite.

Nel corso della somministrazione di micafungin possono verificarsi reazioni anafilattoidi compreso lo shock anafilattico. Micafungin può causare problemi renali e insufficienza renale: durante il trattamento è necessario monitorare la funzionalità renale. Studi condotti sull'animale hanno rilevato una tossicità riproduttiva per micafungin; il rischio nella donna in gravidanza non è noto.

Interazioni: l'esposizione (AUC) a itraconazolo, sirolimus e nifedipina risulta aumentata con la somministrazione concomitante di micafungin (rispettivamente 22%, 21% e 18%).

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

I farmaci appartenenti alla categoria terapeutica delle echinocandine (caspofungina, anidulafungina e micafungin) hanno dimostrato la medesima efficacia per le indicazioni terapeutiche comuni. Micafungin è l'unica echinocandina registrata nei pazienti pediatrici, alternative nella popolazione pediatrica sono amfotericina, voriconazolo (dai 2 anni) e fluconazolo.

L'EMA riconosce che, allo stato attuale, le opzioni disponibili per il trattamento di pazienti pediatrici con infezioni fungine invasive sono limitate. Il fluconazolo è registrato per questa indicazione ma non è efficace in tutti i casi, dato il possibile rischio di resistenze, mentre il voriconazolo è registrato nei pazienti di età > 2 anni ma solo per la candidasi. In ogni caso, tutti i derivati triazolici hanno un elevato potenziale di interazione con il citocromo p450 per cui un elevato numero di pazienti con pluripatologie dovrebbero essere esclusi da un possibile trattamento con antifungini azoici.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Micafungin ha un basso potenziale di interazione con medicinali metabolizzati dalle vie mediate attraverso il CYP3A. Inoltre, micafungin ha dimostrato una attività fungicida vs Candida (a differenza di fluconazolo che presenta una attività esclusivamente fungistatica) e questo aspetto è molto importante specie nei pazienti immunocompromessi.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

La micafungin è l'unica echinocandina registrata nei pazienti pediatrici, inclusi i neonati, ha dimostrato una attività fungicida vs Candida e ha un basso potenziale di interazione con medicinali metabolizzati dalle vie mediate attraverso il CYP3A.

Secondo l'agenzia francese Has-france micafungin non apporta alcun miglioramento rispetto alle alternative disponibili nella popolazione adulta (ASMR livello V), mentre riconosce un miglioramento nella popolazione pediatrica (ASMR livello IV) in virtù delle limitate alternative terapeutiche disponibili.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Secondo le linee guida IDSA 2009 la terapia per il trattamento della candidemia deve durare almeno 14 gg. Per il calcolo dei costi è stato considerato un peso di 70 Kg per gli adulti, di 25Kg per i bambini e di 5 Kg per i neonati. I prezzi sono ex-factory da listino ditte e i costi sono relativi a trattamenti di 14 giorni.

In un paziente con candidosi invasiva, un ciclo di trattamento di 14 giorni con micafungin, al dosaggio di 100 mg/die e.v. ha un costo di 5.117 euro; un analogo trattamento col farmaco di prima scelta, il fluconazolo (generico 200 ml, 400 mg e.v. una volta al giorno) ha un costo di 281 euro. Nei casi resistenti al fluconazolo, le alternative valutate negli studi di confronto, caspofungina (*Cancidas*, 70 mg il primo giorno seguiti da 50 mg/die) e amfotericina B liposomiale (*Ambisome*, 3 mg/kg/die), hanno un costo rispettivamente di 5.725 euro e 8.303 euro.

#### Costo per il trattamento della candidosi invasiva

Principio attivo	Dosaggio	Costo all'ospedale per ciclo di terapia (14 gg)*
Micafungin <sup>1</sup>	Adulti: 100 mg/die	5.117 €
	Bambini: 2 mg/kg/die	2.559 €
	Neonati: 2 mg/kg/die	914 €
Amfotericina B <sup>2</sup> complessi lipidici (Abelcet <sup>®</sup> )	Adulti: 5 mg/kg/die	4.222 €
	Bambini: 5 mg/Kg/die	1.508 €
	Neonati: 5 mg/kg/die	603 €
Amfotericina B liposomiale (AmBisome <sup>®</sup> )	Adulti: 3 mg/kg/die	8.732 €
	Bambini: 3 mg/kg/die	3.119 €
Amfotericina B desossicolato	Adulti: 1 mg/kg/die	104 €
	Bambini: 1 mg/kg/die	36.54 €

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Principio attivo	Dosaggio	Costo all'ospedale per ciclo di terapia (14 gg)*
Caspofungina	Adulti: dose carico 70mg poi 50 mg/die	5.726 €
	Bambini: dose carico 70mg/m <sup>2</sup> poi 50 mg/m <sup>2</sup>	4.986 €
Anidulafungina	Adulti: dose carico 200mg poi 100 mg/die	4.590 €
Posaconazolo	Adulti: 400mg BID	1.733 €
Itraconazolo fl	Adulti: 200 mg BID poi 200 mg/die	975 €
Voriconazolo cps	Adulti (peso>40 kg): 400mg BID poi 200mg BID	1134 €
	Bambini (2-12 anni; peso< 40 kg): 200mg BID poi 100mg BID	566 €
Voriconazolo fl	Adulti: dose carico 6 mg/kg BID poi 4 mg/kg BID	4.609 €
	Bambini (2-12 anni): 7 mg/kg ogni 12 ore	2.810 €
Fluconazolo fl	Adulti: dose carico 400 mg poi 200-400 mg/die	230 - 433 €
	Bambini: 6-12 mg/kg/die	162 - 322 €
	Neonati: 6-12 mg/kg ogni 48 h	24 - 39 €

<sup>1</sup> La fiala ricostituita ha validità di 48 ore

<sup>2</sup> Le fiale aperte sono conservabili per 24 ore

\*\*\*Per il calcolo dell'area della superficie corporea deve essere utilizzata la formula di Mosteller [peso (kg) x altezza cm/ 3600]<sup>1/2</sup> E' stato considerato un peso di 25kg ed un'altezza di 130 cm.

### Costo per il trattamento candidosi esofagea<sup>3</sup>

Principio attivo	Dosaggio	Costo all'ospedale per ciclo di terapia (14 gg)*
Micafungin	Adulti: 150 mg/die	7.676 €
	Bambini: 3 mg/kg/die	3.836 €
	Neonati: 3 mg/kg/die	914 €
Posaconazolo os	Adulti: 200 mg/die poi 100 mg/die	232 €
Itraconazolo sosp orale	Adulti: 200 mg/die	97 €
Itraconazolo cp	Adulti: 100-200 mg/die	8.82 - 17.6 €
Fluconazolo fl	Adulti: 50-100 mg/die	59 - 118 €
	Bambini: 3 mg/kg/die	89 €
	Neonati: 3 mg/kg/die	18 €
Fluconazolo (cps o sospensione)	Adulti: 50-100 mg/die	20 - 21 €
	Bambini: 3 mg/kg/die	32 €
	Neonati: 3 mg/kg/die	10.5 €



## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

<sup>3</sup> Sono riportati per confronto solo i principi attivi che presentano la specifica indicazione. Le altre alternative terapeutiche (amfotericina ed echinocandine) non riportate nella tabella sottostante sono raccomandate nelle linee guida ai medesimi dosaggi della tabella precedente:

### Costo del trattamento per la profilassi infezioni da candida

Principio attivo	Dosaggio	Costo all'ospedale per ciclo di terapia (14 gg)*
Micafungin	Adulti: 50 mg/die	2.559 €
	Bambini: 1 mg/kg/die	1.279 €
	Neonati: 1 mg/kg/die	914 €
Itraconazolo cpr <sup>4</sup>	Adulti: 100 - 200 mg	8.82 - 17.6 €
Itraconazolo os <sup>5</sup>	Adulti: 5mg/kg	170 €
Posaconazolo	Adulti: 200 mg TID	1.300 €
Fluconazolo fl	Adulti: 50-400 mg/die	59 - 433 €
	Bambini: 3-12 mg/kg/die	89 - 333 €
	Neonati: 3-12 mg/kg/die	18 - 71 €
Fluconazolo (cps o sospensione)	Adulti: 50-400 mg/die	21 - 75 €
	Bambini: 3-12 mg/kg/die	32 - 58 €
	Neonati: 3-12 mg/kg/die	10.5 - 31.5 €

<sup>4</sup> off-label sistematico

<sup>5</sup> La scarsa palatabilità, riduce la compliance per cui è poco utilizzato

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

La micafungin è l'unica echinocandina registrata nei pazienti pediatrici, inclusi i neonati.



**9. BIBLIOGRAFIA**

1. *Mycamine*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP);
2. Cappelletty D. et al. *Pharmacotherapy* 2007; 27 : 369-88 ;
3. Kawada M et al. Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:840-2;
4. Pappas PG, et al. *Clin Infect Dis* 2004; 38 : 161-89
5. Pappas PG et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:883-93;
6. Informazione sui Farmaci- La Bussola - Dicembre 2009;
7. Kuse ER et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomized double-blind trial. *Lancet* 2007; 369:1519-27;
8. Van Burik JAH 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;
9. de Wet N 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;
10. de Wet N et al. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:899-907.
11. European Medicines Agency (EMA). CHMP Public Assessment Report for Mycamine. Scientific Discussion: 50 pages. Procedure No. H/C/734 published 24/04/08
12. Schonfeld W. *Clin Ther.* 2008;30:964-73.
13. <http://www.has-sante.fr>
14. [www.scottishmedicines.org.uk](http://www.scottishmedicines.org.uk)
15. [www.wales.nhs.uk](http://www.wales.nhs.uk)