

# MICAFUNGINA

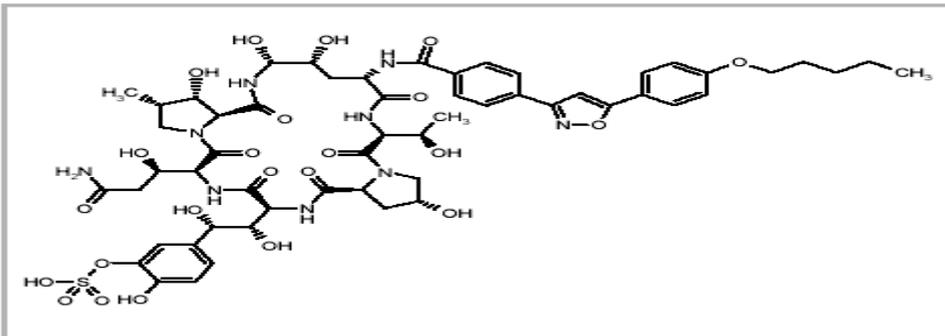
## Candidiasis invasiva, Candidiasis esofágica Profilaxis de infección por *Candida*

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (BORRADOR PÚBLICO)  
6/5/2009

Plazo para presentación de propuestas al borrador: hasta el 21 de Mayo de 2009. Ver modelo al final del informe.  
Fecha estimada de evaluación de propuestas y redacción del informe final: antes del 30 de Junio de 2009

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** MICAFUNGINA



**Indicación clínica solicitada:**

Tratamiento de la candidiasis invasiva.

Tratamiento de la candidiasis esofágica.

Profilaxis de infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia.

**Autores / Revisores:**

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ninguno

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Micafungina

**Nombre comercial:** Mycamine®

**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. (adultos /pediátricos)
- Candidiasis esofágica en los pacientes en los que la terapia intravenosa es adecuada. (adultos)
- 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. (adultos /pediátricos)

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 disponen 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. Administrarse 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: albumina, amiodarona, cisatracurio, diltiazem, dobutamina, epinefrina, insulina, labetalol meperidina, midazolam, mofina, micofenolato de mofetilo, nicardipino, octreotide, ondansetron, fenitoina, 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 en 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"> <li>Indicación: candidiasis invasiva, aspergilosis y tratamiento empírico.</li> <li>Requiere dosis de carga.</li> <li>Indicada en niños.(&gt; 1 año)</li> <li>Metabolismo por citocromo y por tanto riesgo de interacciones y precisa de ajuste de dosis en insuficiencia hepática moderada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indicación: candidiasis invasiva en paciente no neutropénico.</li> <li>Requiere dosis de carga.</li> <li>No indicada en niños.</li> <li>No metabolismo por citocromo y por tanto bajo riesgo de interacciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indicación: candidiasis invasiva, candidiasis esofágica y profilaxis en paciente neutropénico o sometido a THA.</li> <li>No dosis de carga.</li> <li>Indicada en niños, incluidos neonatos.</li> <li>No metabolismo por citocromo y por tanto bajo riesgo de interacciones.</li> </ul>

### 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.

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

-Tipo de análisis: No inferioridad (margen predefinido -15%). Análisis por protocolo.

### Resultados

<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>MICAFUNGINA N (202)</b>	<b>ANFO B LIPOSOMAL N (190)</b>	<b>RAR (IC95%)</b>
<i>Éxito global del tratamiento al final del</i>	181 (89,6%)	170 (89,5%)	0,1 [-5.9, 6.1]

<i>estudio (respuesta clínica y microbiológica)</i>				
<b>Ajustado según el estado de neutropenia al inicio</b>				0.7 (-5.3,6.7%)
<i>Éxito global del tratamiento al final del estudio (respuesta clínica y microbiológica)</i>	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)

**Nota:**

No hubo diferencias en el análisis por intención de tratar:

(Micafungina 71,6% (189/264), Anfotericina B 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.

ITTM: población modificada por intención a tratar (pacientes randomizados que recibieron al menos 1 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**

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 y por tanto, la poca posibilidad de detectar diferencias.

• **Existe un estudio de la subpoblación 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 14 días, y máxima 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**

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<b>MICAFUNGINA N (48)</b>	<b>ANFO LIPOSOMAL N (50)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>
<i>Éxito global del Tratamiento al final del</i>	35 (72,9%)	38 (76,0%)	-2,4% [-20,1,

estudio (respuesta clínica y microbiológica)			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, 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 activo y tratamiento grupo control: Micafungina 100mg/día, Micafungina 150mg/día, o Caspofungina (70mg dosis de carga seguido 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 endoftalmítis 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-Caspo	RAR IC95% Mica 150-Caspo
Éxito global del tratamiento 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 de Micafungina (150 mg: 29% 300 mg: 33.2%) que en el grupo de Caspofungina (26.4%). No 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 tener "peores" resultados con Caspofungina.
- El porcentaje y duración del tratamiento con Fluconazol, existen diferencias (Micafungina 100: 20,9%, Micafungina 150 15,1%, Caspofungina 21,2%), así como 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 ESOFAGICA

**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 antifúngico sistémicos en 72h previas.

<b>Pérdidas:</b>	<b>MICAFUNGINA N (260)</b>	<b>FLUCONAZOL N (258)</b>
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

<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>MICAFUNGINA (260)**</b>	<b>FLUCONAZOL N (258) **</b>	<b>RAR (IC 95%) * *</b>
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 randomización, ni de aleatorización.

### Validez externa

La mayoría de la población, pacientes VIH (94,2%, 93,2%), pero solo el 8,5% y el 11,6% de los pacientes estaban en tratamiento con antirretroviral, El EC se hizo en el Sur de Africa, Brasil y Perú.y 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 activo 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 antifúngico 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 pediátricos)  
-Diseño: aleatorizado, doble ciego, multicéntrico  
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Micafungina: 50 mg/día (1 mg/kg/día <50 kg); Fluconazol: 400 mg/día (8 mg/kg/día <50 kg)  
-Criterios de inclusión: Paciente adulto o pediátrico (> 6 meses) sometido a trasplante hematopoyético alogénico u autólogo por enfermedad hematológica.  
-Criterio de exclusión: enfermedad hepática, recibir tto con antifúngico sistémicos, anafilaxia al fármaco 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 hematológico. 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 existe 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 %). Si 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/ $\mu$ l). La neutropenia persistió durante una mediana de 13 días, de aquí que la indicación sea "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".

### 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-severo, con exposición reciente a los azoles (A-III) y con aislamiento de *Candida glabrata* (B-III).

-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 paciente no neutropénico. 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 3 mg/kg/12 h o Fluconazol 400 mg/día (6 mg/kg) (B-1). Si el paciente ha sido sometido a trasplante hematopoyético: se recomienda micofungina 50 mg/día o Fluconazol 400 mg/día o Posaconazol (A-1).

- En candidiasis esofágica se recomienda Fluconazol 200–400 mg (3–6 mg/kg) día (A-I); 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 sometido 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".

##### Prescribe

Teniendo en cuenta que solo 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 el 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 3028 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 (el 1.5 %) y hiperbilirubinemia (1.0 %);
- efectos adversos hematológicos: leucopenia (1.9 %), neutropenia (1.3 %) y anemia (el 1.0 %);
- alteraciones electrolíticas: hipocalemia (2.1 %), hipocalcemia (el 1.2 %) y hipomagnesemia (el 1.2 %);
- otras reacciones: alérgicas mediadas por histamina (el 1.9 %) calambres (el 1.1 %); la flebitis de reacción en sitio de inyección (el 2.5 %); dolor de cabeza (el 1.8 %), náusea (el 2.8 %), vómitos (el 2.5 %), diarrea (el 2.0 %), pirexia (el 2.1 %),
- reacciones con menor frecuencia: trombocitopenia (el 0.9 %), dolor abdominal (el 0.9 %), prurito (el 0.8 %), aumento de creatinina (el 0.7 %), hiperbilirubinemia (el 0.6 %), aumento de urea en sangre (el 0.6 %), aumento LDH (el 0.6 %), hipertensión (el 0.6 %), hipofosfatemia (el 0.3 %), el daño renal (el 0.3 %), colestasis (el 0.2 %) e inflamación en sitio de infusión (el 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 Comparado 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 nº de eventos comparado 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
- Hemolíticas, 2/3028 de los cuales 1 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%), hiperbilirubinemia(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, hiperbilirubinemia 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. 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 tomar 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
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	445.71 €	416 €	466 €	135.26 €	8.41 €
<b>Posología</b>					
<b>Candidiasis sistémica</b>	100 mg/día	200 mg + 100 mg/día	70 mg + 50 mg/día	3 mg/Kg/día	800 mg+ 400 mg
<b>Candidiasis esofágica</b>	150 mg/día				400 mg + 200 mg/día
<b>Profilaxis neutropenia</b>	50 mg/día				400 mg/día
<b>Coste/tto/día</b>					
<b>Candidiasis sistémica</b>	445.71 €	416 €	466 €	Según peso: 200mg-300mg 541 €- 676 €	16.8 €
<b>Candidiasis esofágica</b>	668.57 €				8.41€
<b>Profilaxis neutropenia</b>	222.86 €				16.8 €
<b>Coste/tto completo (14 días )</b>					
<b>Candidiasis sistémica</b>	6239 €	6240 €	6660 €	7574 – 9465 €	252 €
<b>Candidiasis esofágica</b>	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 1334 a 3225 euros respecto a Anfotericina B Liposomal.**

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

### 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 1648 € 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 transplante de células hematopoyéticas es superior a Fluconazol con un NNT de 15, pero con un IC95 muy amplio de 8 a 11.

Los comparadores de estos ensayos son los adecuados; en la mayoría de las guías se recomienda el uso en candidiasis de Anfotericina B liposomal o una equinocandinas y en candidiasis esofágica y profilaxis en paciente de riesgo por inmunodepresión se recomienda Fluconazol.

Referente a la seguridad, Micafungina en los ensayos clínicos frente a Fluconazol y Caspofungina presenta 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).

A la hora de evaluar la seguridad de la Micafungina 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. Respecto al Fluconazol es muy superior en el tratamiento de la candidiasis esofágica (coste-incremental por paciente de 9,242 euros), y en la profilaxis en pacientes sometidas a transplante hematopoyético el coste-eficacia incremental es de 3090 euros, aunque con un intervalo de 1648 a 22.866 euros.

Teniendo en cuenta el perfil de igualdad de eficacia, similar perfil de seguridad en los ensayos clínicos, riesgo de toxicidad hepática fatal y alto coste; no se autoriza el uso de Micafungina en pacientes adultos en candidiasis esofágica ni en profilaxis en pacientes sometidos a transplante de células hematopoyéticas.

En candidemia en adultos, aunque presenta mejor perfil de seguridad y menor coste que Anfotericina B liposomal, dado que existen otras dos alternativas disponibles y autorizadas ya su uso en la Guía (Caspofungina y Anidulafungina), y frente a las que no existen diferencias en perfil de eficacia, ni en coste y sí que existe un potencial riesgo de toxicidad hepática fatal con Micafungina, no se autoriza su uso en candidemia o candidiasis invasiva.

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 autorizado su uso 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 solo cuando no resulte adecuado el uso de otros antifúngicos."

Para el resto de pacientes no estaría indicado su uso, pues existe como alternativas de tratamiento Anfotericina B liposomal y Caspofungina, de las que hay amplia experiencia de uso en la práctica clínica.

- La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

- B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT por *insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad* comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital
- B-2.- NO SE INCLUYE EN LA GFT porque la evidencia existente indica un *peor perfil de eficacia/seguridad* respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital
- C-1.- El medicamento es *de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, *no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios*. Por tanto **NO SE INCLUYE EN LA GFT**
- C-2.- El medicamento es *de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación *coste-efectividad*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO** a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones
- D.- SE INCLUYE EN LA GFT *con* recomendaciones específicas.
- E.- SE INCLUYE EN LA GFT *sin* recomendaciones específicas.

En concreto, se incluye en la guía como EQUIVALENTE TERAPÉUTICO de CASPOFUNGINA y ANIDULAFUNGINA en el **tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes adultos no neutropénicos con resistencia a fluconazol o alto riesgo de desarrollarla (tratamiento previo o actual con azoles sin respuesta) que presenten inestabilidad hemodinámica (sepsis grave o shock séptico)**. Se harán las modificaciones oportunas en el protocolo de antifúngicos.

**Nota: Se autoriza el uso restringido de Micafungina en pacientes neonatos 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**

## 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 HIVpositive 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](http://www.scottishmedicines.org.uk) [consultado: 28.04.2009]
9. Micafungine (MYCAMINE®): Candidosés graves: 3<sup>e</sup> 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:

**HOJA DE PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE LA  
GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA DE HOSPITALES DE ANDALUCÍA  
Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos en Andalucía (GHEMA)**

Nombre:

Cargo que ocupa:

Centro, sociedad o empresa:

Teléfono de contacto:

FÁRMACO:

INDICACIÓN/ES:

Texto de la propuesta:

**POR FAVOR, LEA ATENTAMENTE LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES**

Le rogamos consigne en este recuadro el texto de su propuesta, justificándola, en su caso, con datos clínicos publicados.

La propuesta ha de ceñirse a un punto específico del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta tres).

Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio usando este mismo tipo de letra (Arial 10). Dado que el GHEMA acepta propuestas de todos los agentes implicados, no podemos comprometernos a incorporar al proceso de revisión análisis más extensos. La GFTHA se reserva el derecho a hacer públicas las propuestas recibidas, junto con el informe definitivo.

*Envíe este impreso por e-mail al Coordinador de la GFT de Hospitales de Andalucía ([emilioj.alegre.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:emilioj.alegre.sspa@juntadeandalucia.es)). Se confirmará la recepción a vuelta de correo. Si no recibe contestación en tres días, puede asegurarse de la recepción del mensaje llamando al 956 005433 (Emilio Alegre).*

*Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán consideradas por el GHEMA para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. Muchas gracias por su colaboración.*

Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta: