

**MYCAMINE® (micafungine)****(114 cas en indications hors référentiels en 2015,****soit 2,3% de toutes les indications hors référentiels de toutes les spécialités confondues)****INDICATIONS HORS REFERENTIELS (hors AMM, RTU et PTT)****Toute prescription dans une indication hors référentiel doit être justifiée et documentée dans le dossier patient****114 cas au total, 2 indications hors référentiels sélectionnées représentant 99 cas soit 87%****(Source données CBUS 2015)**

Si on étudie la proportion d'indications hors référentiels par rapport à l'ensemble des consommations de MYCAMINE® (données OPALE), la **proportion de micafungine qui est prescrite hors référentiel est de 41 %**.

**Méthodologie utilisée :**

A partir des données extraites des rapports CBUS renseignés par les différents établissements de l'AP-HP, les indications les plus fréquentes (plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP) hors référentiels (hors AMM, PTT et RTU) ont été identifiées. Pour chaque indication, une recherche et une analyse bibliographique du niveau de preuve a été réalisée avec utilisation du grade HAS (de la publication) et d'autre part, l'émission d'un avis COMEDIMS après avis et consultations des référents Juste Prescription des PUI et d'experts médecins spécialistes des indications concernées. Un document de synthèse sous forme de tableau résume l'ensemble de ces données avec en fin de document, la bibliographie citée.

Document validé en COMAI du 10 octobre 2016

**Cotation des indications selon la HAS** 4 niveaux de preuve 1 2 3 et 4 pour 3 grades A B et C ;

**Grade A** : preuve scientifiquement établie (**méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, études de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, analyse médico-économique de décision fondée sur des études bien menées**) NIVEAU DE PREUVE 1;

**Grade B** : présomption scientifique (**études de niveau de preuve intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte**) ; NIVEAU DE PREUVE 2

**Grade C** : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : **cas témoin NIVEAU DE PREUVE 3, séries de cas, consensus d'experts NIVEAU DE PREUVE 4**)

**Libellé des avis COMEDIMS**

SIGLE	AVIS COMEDIMS	Définition
V	Indication validée	Niveau de preuve suffisant (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un rapport bénéfice-risque favorable
SAS	Sursis à statuer	Avis non encore émis en attente de la publication d'autres études, d'avis d'experts spécialistes et collégiales concernées ou de conclusions de groupes experts dédiés
NRC	Non recommandé	Ne pas prescrire (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risque défavorable, non supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées
IdD	Insuffisance de données	Niveau de preuve encore faible avec seulement présomption de bénéfice (indications IV Juste Prescription)

1. TABLEAU SYNTHÈSE NIVEAUX DE PREUVE BIBLIOGRAPHIQUE

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Proposition Avis COMEDIMS	Grade HAS	Références bibliographiques Nom auteur, année (type de document)	Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche justificatif JP IdF, ...)	Nb de cas AP-HP 2015/2014	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
<p><b>Prévention des infections fongiques chez un patient après transplantation organe solide</b> (hépatique, grêle, rein-pancréas)</p> <p>- à haut risque infectieux *</p> <p>- infection du liquide de conservation d'organe par <b>Candida</b> (rein, foie, pancréas)</p> <p>* critères de risques de Gavalda 2014 ( cf annexe en fin de document)</p>	<b>IdD</b>	<p><b>A</b></p> <p><b>Saliba 2015</b> Etude randomisée ouverte de non infériorité comparant micafungine 100 mg vs traitement standard (fluconazole, amphotéricine B liposomale ou caspofungine 70 mg) sur 344 patients. <u>Le traitement n'était pas inférieur au traitement standard (96,5% vs 93,6%, écart type + 0,7% vs - 2,9%)</u> <u>Le profil de safety et les fonctions hépatiques étaient similaires. La fonction rénale était meilleure sous micafungine.</u></p> <p><b>B</b></p> <p><b>Sun 2013</b> Etude de cohorte séquentielle comparant sur 24 patients, micafungine au complexe lipidique d'amphotéricine B contre patients à faible risque sans prophylaxie <u>Les traitements ont été efficaces (infections fongiques 11,1% vs 8,3%). Au niveau effet indésirable, la micafungine semble associée à une fonction rénale précoce abaissée sans risque additionnel hépatique.</u></p> <p><b>C</b></p> <p><b>Recommandations 2014 Gavalda ESCMID study group (CE)</b></p>		<b>83/59</b>	<p><b>11130 €</b> 100 mg/j pendant 21 jours en moyenne</p> <p>NR 20 jours en moyenne de traitement (coût cité de <b>4713 \$ vs 17640 \$</b>)</p>	
<p><b>Sepsis sévère avec colonisation à Candida</b></p>	<b>NRC</b>	<p><b>A</b></p> <p><b>Timsit 2016</b> Un essai clinique multicentrique français (19 services de réanimation dont 4 établissements de l'AP-HP : Bichat, Beaujon, Pitié Salpêtrière et St Louis) contre placebo prospectif double aveugle en soin intensif avec sepsis d'origine inconnue et avec au moins une colonisation</p>	<p><u>AMM :</u> Candidose invasive : traitement chez l'adulte, l'adolescent, les personnes âgées et l'enfant (y compris nouveau-né)</p>	<b>16/2</b>	<p><b>7420 €</b> 100 mg pendant 14 jours</p>	

		<p>fungique extradigestive à Candida <b>sur 260 patients</b> a comparé la <b>micafungine 100 mg/j pendant 14 jours vs placebo</b>.</p> <p><u>La survie sans infection fongique invasive documentée à 28 jours n'était pas significativement différente entre les deux groupes (68% vs 60,2%).</u> Le traitement empirique par micafungine a significativement réduit le taux de nouvelles infections fongiques invasives (3 % vs 12%).</p> <p><u>Les auteurs concluent que les recommandations sur le traitement empirique et la surveillance de Candida doivent être revues.</u></p> <p>L'ESCMID ne s'est pas pour l'instant prononcé sur cette indication chez l'enfant faute d'études sur le sujet.</p>			
--	--	--	--	--	--

**Légende :** ERC (étude randomisée contrôlée), MA (méta analyse), CE (consensus experts), RS (revue systématique), Grade (niveau de preuve le plus élevé rencontré), prix AP-HP : coût du traitement selon le schéma posologique de l'étude (sur la base du prix AP-HP à ce jour 1mg = 5,3 €)

## **2 . LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

### **Prévention des infections fongiques chez le transplanté hépatique à haut risque infectieux**

**Sun H Y et al.** Micafungin versus amphotericin B lipid complex for the prevention of invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. **Transplantation** **2013** Sep;96(6):573-8.

**Saliba F et al.** Randomized trial of micafungin for the prevention of invasive fungal infection in high-risk liver transplant recipients. **Clin Infect Dis** **2015** Apr 1;60(7):997-1006.

**Gavalda J et al.** Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. **Clin Microbiol Infect** **2014** Sep;20 Suppl 7:27-48.

### **Sepsis sévère avec colonisation à Candida en néonatalogie**

**Timsit J F et al.** Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, Candida colonization, and multiple organ failure. The EMPIRICUS randomized clinical trial. **JAMA** **2016**, publication on line 5 octobre E1-E10

**Annexe (Gavalda 2014)****Risk factors for invasive candidiasis**

<b>Transplant type</b>	<b>Target population</b>
<b>Liver</b>	High-risk liver transplant recipients: <b>Major:</b> MELD score >30 Re-transplantation, fulminant hepatic failure, Renal failure requiring replacement therapy, <b>Minor:</b> MELD score 20–30, split, living-donor >40 transfusion blood products, choledochojejunostomy (Roux-en-Y) Renal failure not requiring replacement therapy (CrCl <50 mL/min) Early re-intervention, multifocal colonization/infection by Candida spp.
<b>Pancreas</b>	Post-perfusion pancreatitis, acute rejection and poor initial allograft function Vascular thrombosis, enteric drainage, anastomotic problems, haemodialysis Laparotomy after transplantation
<b>Intestinal</b>	Acute rejection and poor initial allograft function, haemodialysis, laparotomy after transplantation, anastomotic problems, over-immunosuppression
<b>Heart</b>	Acute rejection, haemodialysis, re-exploration after transplantation

*Cr CL, creatinine clearance; MELD, model for end-stage liver disease; over-immunosuppression (high immunosuppression drug levels, under corticoid bolus).*