



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

# MICAFUNGINE (MYCAMINE<sup>MD</sup>) pour le traitement et la prévention des infections à *Candida* en pédiatrie

## PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

---

*Évaluation sommaire*

Le pGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec

Centre universitaire  
de santé McGill  McGill University  
Health Centre

 CHU Sainte-Justine  
Le service hospitalier  
universitaire de Montréal  
Université de Montréal

 CHUM  
Centre hospitalier  
de l'Université de Montréal

 CHU  
de Québec  
Université Laval

Centre intégré  
universitaire de santé  
de l'Université de  
Montréal - Centre  
hospitalier universitaire  
de Montréal  


---

Approuvé par le comité scientifique du  
PGTM le 24 juillet 2018

#### – Résumé –

La littérature scientifique définit clairement la place des échinocandines dans l'arsenal thérapeutique pour la prévention et le traitement des infections à *Candida*. Plusieurs groupes d'experts et lignes directrices recommandent l'utilisation de ces antifongiques. La micafungine est l'échinocandine la plus étudiée en pédiatrie. Une étude clinique a démontré que le taux de succès du traitement d'une infection à *Candida* avec la micafungine était similaire pour les enfants et les adultes. Une autre étude portant sur des enfants a établi une efficacité comparable de l'amphotéricine B ou de la micafungine. L'étude la plus complète décrivant la pharmacocinétique de la micafungine pour les enfants a permis de déterminer les doses pédiatriques permettant d'obtenir la même exposition que pour les adultes, pour le traitement et la prophylaxie des infections à *Candida*. La pharmacocinétique des échinocandines chez les nouveau-nés, y compris les prématurés, a également été étudiée.

Considérant que :

- ♦ la littérature scientifique définit clairement la place des échinocandines dans l'arsenal thérapeutique pour la prévention et le traitement des infections à *Candida*. Plusieurs groupes d'experts et lignes directrices recommandent les échinocandines,
- ♦ rien ne démontre la supériorité d'une échinocandine par rapport à une autre, tant sur le plan de l'efficacité que de l'innocuité,
- ♦ la pharmacocinétique de la micafungine a été plus étudiée que la caspofongine pour la population pédiatrique, y compris les nouveau-nés prématurés,

#### Avis scientifique du PGTM

Le PGTM recommande de privilégier la micafungine parmi les échinocandines pour le traitement et la prévention\* des infections à *Candida* en pédiatrie, y compris en néonatalogie.

\*« Et la prévention » ajouté en date du 15 octobre 2020 (avait été omis dans la recommandation initiale)

## SECTION 1. CONTEXTE

La micafungine fait partie de la classe des échinocandines, qui comprend aussi la caspofongine et l'anidulafungine. Le spectre d'activité des différentes échinocandines est relativement similaire. Cette classe d'antifongiques possède une activité fongicide contre plusieurs types de *Candida* (y compris des *Candida* résistant aux polyènes et aux dérivés azolés) et contre certains champignons filamenteux comme l'*Aspergillus*<sup>1</sup>. On emploie principalement les échinocandines pour le traitement ou la prophylaxie des infections à *Candida*.

Il existe au moins 15 espèces de *Candida* pouvant infecter l'humain, mais cinq causent 90 % des infections : *C albicans*, *C glabrata*, *C parapsilosis*, *C tropicalis* et *C krusei*<sup>1</sup>. La candidose invasive comporte plusieurs problèmes importants, tels que la candidémie, la candidose disséminée, l'endocardite et la méningite. Les infections invasives à *Candida* sont associées à une

morbidity et à une mortalité élevées, ce d'autant qu'elles concernent le plus souvent les patients les plus vulnérables (nouveau-nés, sujets immunocompromis). Elles sont plus fréquentes dans les centres tertiaires, aux soins intensifs et chez les patients immunosupprimés. Ces infections sont une conséquence des nouveaux traitements antibiotiques à large spectre et des nouvelles technologies médicales. Un traitement empirique efficace et rapide des infections fongiques invasives est associé à une diminution de la mortalité<sup>1</sup>.

Une échinocandine est au formulaire de plusieurs centres hospitaliers. La caspofongine n'a pas été beaucoup étudiée pour la population pédiatrique. Davantage de données, notamment concernant la pharmacocinétique, seraient disponibles pour la micafungine.

Une revue de la littérature scientifique était nécessaire pour bien comprendre l'état actuel des connaissances sur la micafungine en pédiatrie afin de déterminer s'il

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Micafungine (Mycamine<sup>md</sup>)

### pour le traitement et la prévention des infections à *Candida* en pédiatrie

s'agit de l'échinocandine de choix pour cette population.

## SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

---

### 2.1 Indications - agences règlementaires

#### Santé Canada<sup>2</sup>

Adultes et enfants à partir de quatre mois pour :

- Le traitement des patients qui souffrent de candidémie, de candidose disséminée aiguë, de péritonite causée par *Candida* et d'abcès infectieux. Mycamine<sup>md</sup> n'a pas été suffisamment évaluée pour les patients atteints d'endocardite, d'ostéomyélite ou de méningites causées par une infection à *Candida*.
- Le traitement des patients atteints de candidose œsophagienne.
- La prophylaxie des infections à *Candida* pour les patients qui subissent une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- L'efficacité de Mycamine<sup>md</sup> contre les infections causées par d'autres champignons que *Candida* n'a pas été établie.

#### FDA<sup>3</sup> (États-Unis)

Les indications de la FDA sont semblables à celles de Santé Canada.

La FDA indique que la micafungine peut être employée en pédiatrie à partir de quatre mois.

#### EMA<sup>4</sup> (Agence européenne)\* :

Les indications de l'EMA (European Medicines Agency) sont semblables à celles de Santé Canada.

L'EMA n'indique pas d'âge minimal (ce qui inclut la néonatalogie).

### 2.2 Formulaire provinciaux et autres organismes

#### Liste de médicaments du Québec<sup>5</sup> (RAMQ) :

Médicament d'exception pour les indications suivantes :

- la prévention des infections fongiques chez les personnes qui subiront une transplantation de cellules souches hématopoïétiques,
- le traitement de la candidose invasive chez les personnes dont le traitement au fluconazole a échoué et qui ont une intolérance ou une contre-indication à cet antifongique.

#### Common Drug Review<sup>6</sup> (CDR, ACMTS):

Une évaluation de la place des échinocandines pour le traitement des candidémies et des candidoses invasives a conclu qu'il n'y a pas de données probantes montrant qu'un antifongique est clairement supérieur à un autre en termes d'efficacité ou de coûts-avantages.

## SECTION 3. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES<sup>1,7</sup>

---

Le traitement d'une infection à *Candida* comporte des médicaments systémiques, le drainage des lésions et le retrait des cathéters centraux lorsque cela est possible.

Les antifongiques azolés, l'amphotéricine B et les échinocandines possèdent tous une activité contre le *Candida*. Aucune étude n'a démontré la supériorité d'un traitement par rapport à un autre. On sait par contre qu'il y a une augmentation de la résistance à plusieurs médicaments, que les sensibilités varient géographiquement et qu'un début de traitement efficace et rapide améliore le pronostic. Le choix de traitement devrait tenir compte de l'histoire récente d'utilisation d'antifongique, de la gravité de la maladie, du type de *Candida* présent habituellement dans l'environnement, des comorbidités, des signes d'infection du système nerveux central, des valves cardiaques ou d'autres organes.

#### Dérivés azolés

On trouve dans cette sous-classe le fluconazole, le voriconazole, l'itraconazole et le posaconazole

##### - Fluconazole

- o Avantages : bien toléré, peu cher, administration orale et intraveineuse
- o Inconvénients : spectre restreint, résistance plus fréquente

##### - Voriconazole

- o Avantages : spectre d'activités plus large que le fluconazole, bonne activité contre la plupart des types de *Candida*
- o Inconvénients : administration fréquente, pharmacocinétique moins prévisible, plusieurs interactions, moins bon profil d'innocuité

##### - Itraconazole

- o Avantages : bon spectre
- o Inconvénients : moins bon profil d'innocuité, pharmacocinétique variable

##### - Posaconazole

---

\* Modification de l'EMA en date du 15 octobre 2020.

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Micafungine (Mycamine<sup>md</sup>)

#### pour le traitement et la prévention des infections à *Candida* en pédiatrie

- Avantages : bonne efficacité contre la plupart des *Candida*
- Inconvénients : cher, pharmacocinétique très variable pour la suspension

#### Polyène (Amphotéricine B)

L'amphotéricine B a été pendant longtemps le médicament de choix en raison de son large spectre et de sa bonne activité antifongique. L'amphotéricine B a une bonne activité contre tous les types de *Candida*, à l'exception de *C lusitaniae*. Il est également actif contre certains types d'*Aspergillus*, le *Cryptococcus neoformans* ou l'*Histoplasma capsulatum*. Son utilisation peut être limitée par ses effets secondaires (néphrotoxicité, réactions liées à la perfusion) ainsi que sa mauvaise pénétration du système nerveux central et de l'humeur aqueuse des yeux.

#### Échinocandines

Les échinocandines sont la classe la plus récente d'antifongiques. Elles sont efficaces contre plusieurs types de *Candida* qui peuvent être résistants à d'autres molécules. Il y a pour le moment peu de rapport de résistances, les premières concernent le *C glabrata*. Souvent, les souches résistantes aux échinocandines le sont également au fluconazole. Les échinocandines possèdent un bon profil d'innocuité et entraînent peu d'interactions médicamenteuses.

Elles possèdent par contre le désavantage de n'être disponibles que par voie intraveineuse et sont chères.

La caspofungine et la micafungine peuvent être employées pour les adultes de façon relativement équivalente. Par contre, il existe plus de données pédiatriques pour la micafungine, notamment concernant les paramètres pharmacocinétiques, ce qui en fait un meilleur choix pour les enfants.

possèdent des glucans mais pas tous en même quantité, ce qui explique la faible efficacité des échinocandines contre certains genres. Les cellules des mammifères ne contiennent pas de glucans et ne sont donc pas sensibles à cette toxicité. L'enzyme 1,3-β-D glucan synthase est encodée par les gènes FKS1 et FKS2. La mutation de ces gènes peut entraîner une diminution de la sensibilité à la micafungine.

Ce mécanisme d'action est différent de celui des autres classes d'antifongiques ; un potentiel d'effet additif ou synergique est possible, ce qui prévient contre la résistance croisée entre les classes.

#### Pharmacocinétique<sup>2,8</sup> :

##### Absorption et distribution

- La micafungine n'a pas une bonne biodisponibilité orale et n'est disponible que sous forme intraveineuse.
- La pharmacocinétique de la micafungine est linéaire. L'augmentation du C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-24h</sub> est proportionnelle à l'augmentation de la dose. La pharmacocinétique semble être la même après une dose unique comparativement à des doses répétées.
- L'équilibre est atteint après trois à cinq jours de traitement et aucune dose de charge n'est recommandée.
- La liaison aux protéines plasmatiques est de plus de 99 %, principalement à l'albumine. On ne note pas de déplacement de la bilirubine des sites de liaison.
- La micafungine est soluble dans l'eau.
- La micafungine est rapidement distribuée dans les tissus. Elle pénètre bien dans les poumons, le foie, la rate. Elle pénètre mal dans le système nerveux central (SNC) et dans les yeux.
- Volume de distribution variable selon l'âge :
  - Nouveau-né prématuré < 28 semaines : 0,51 +/- 0,08 L/kg
  - Nouveau-né prématuré 28-36 semaines : 0.39 +/- 0,13 L/kg
  - 2 à 8 ans : 0,35 L/kg
  - 9 à 17 ans : 0,28 L/kg
  - Adulte : 0,39 L/kg

##### Métabolisme et élimination

- La micafungine est métabolisée par le foie en plusieurs métabolites. On compte trois métabolites importants : M1, M2 et M5
- *In vivo*, les CYP3A4 ne sont pas une voie métabolique majeure
- T<sub>1/2</sub>
  - Nouveau-né prématuré < 28 semaines: 10,6 +/- 3,2 h

## SECTION 4. PHARMACOLOGIE

**Mécanisme d'action**<sup>1,2</sup> : La micafungine agit en inhibant de façon non compétitive la formation de l'enzyme 1,3-β-D glucan synthase.

L'enzyme 1,3-β-D glucan synthase est nécessaire à la formation du 1,3-β-D glucan, un glucose polymère essentiel à la structure et à l'intégrité de la paroi de plusieurs champignons. Les champignons qui ne sont pas capables de produire ce polysaccharide ne peuvent maintenir leur forme et manquent de rigidité pour résister à la pression osmotique, ce qui entraîne la lyse de la cellule fongique. La plupart des champignons

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Micafungine (Mycamine<sup>md</sup>)

#### pour le traitement et la prévention des infections à *Candida* en pédiatrie

- Nouveau-né prématuré 28-36 semaines : 11,4 +/- 3,5 h
  - 4 mois à 16 ans (< 30 kg) : 12,5 +/- 4,6 h
  - > 30 kg : 13,6 +/- 8,8 h
  - Adultes : 11 à 21 h
- Principalement excrétée par voie fécale.

Il existe plusieurs petites études portant sur la pharmacocinétique de la micafungine pour les enfants. Les premières études ont démontré que chez les enfants plus jeunes (2 à 8 ans), la clairance et le volume de distribution étaient supérieures à ceux des enfants plus âgés (9 à 17 ans). De plus, la demi-vie de la micafungine était plus courte chez les enfants plus jeunes. Ces données laissent entendre qu'une dose plus élevée était nécessaire pour les jeunes enfants afin qu'ils atteignent une exposition comparable à celle observée chez les plus âgés.

L'étude la plus complète et la plus récente décrivant la pharmacocinétique de la micafungine chez les enfants est celle de Hope<sup>9</sup> en 2015, qui inclut les données de six études de pharmacocinétique antérieures. Bien qu'elles soient plus nombreuses que pour la caspofungine, les études cliniques portant sur l'utilisation de la micafungine en pédiatrie sont peu nombreuses. Le but de l'étude de Hope était de déterminer à l'aide d'un modèle pharmacocinétique les doses pédiatriques permettant d'obtenir la même exposition que celle des études cliniques pour les adultes, portant sur le traitement et la prophylaxie des infections à *Candida*. Les données pharmacocinétiques ont été recueillies auprès de 229 enfants âgés entre 4 mois et 17 ans. Des modèles pharmacocinétiques à deux compartiments ont été utilisés pour simuler des aires sous la courbe (ASC) ASC<sub>0-24h</sub> pour des doses variant entre 0,5 et 5 mg/kg/jour, les enfants ont été regroupés par tranches d'âge (4 mois à 2 ans, 2 à 5 ans, 6 à 11 ans et 12 à 16 ans). En comparant les ASC<sub>24h</sub> obtenues aux ASC adultes, les investigateurs ont déterminé qu'une dose de 1 mg/kg/jour, 2 mg/kg/jour et 3 mg/kg/jour sont appropriées pour obtenir respectivement une exposition comparable à celle des adultes pour la prophylaxie et le traitement des candidoses invasives ainsi que le traitement des candidoses œsophagiennes. La dose d'adulte peut être employée pour les enfants à partir de 40 à 50 kg. Au-delà de ce poids, l'exposition au médicament est plus grande que chez l'adulte. Les chercheurs ont constaté une relation non linéaire entre le poids et la clairance. La clairance augmente avec le poids, mais pas de façon linéaire. Les petits enfants ont

une plus grande clairance ajustée au poids, et donc, avec la même dose en mg/kg, ils ont une ASC plus petite que les enfants plus âgés.

Chez le nouveau-né, la clairance et le volume de distribution augmentent de façon encore plus marquée. Cette observation a été largement décrite dans le modèle de pharmacocinétique populationnelle de

Hope en 2010<sup>23</sup>. Cette synthèse de la pharmacocinétique néonatale de la micafungine découle de l'analyse des dosages pour 47 nouveau-nés, prématurés ou non, exposés à la micafungine dans trois études cliniques qui seront discutées plus tard (Benjamin en 2010, Heresi en 2006 et Smith en 2009) dans la section efficacité. Tous ces nouveau-nés exposés avaient une infection fongique systémique suspectée ou confirmée. Le modèle théorique ayant fourni les meilleures estimations des paramètres pharmacocinétiques réels est un modèle allométrique à deux compartiments. Avec ce modèle, 9 999 imputations de Monte-Carlo à une dose de 10 mg/kg fournissaient une atteinte de la cible pharmacodynamique (ASC/CMI > 1332) à 99,56 % pour les isolats avec une CMI entre 0,007 et 0,0625 mg/L. Cet intervalle de CMI représentait 100 % des isolats des trois études cliniques. Bien que la plupart de ces 47 patients aient réellement été exposés à de faibles doses, entre 0,75 et 3 mg/kg, sept, six et douze patients ont tout de même été exposés respectivement à des doses de 7 mg/kg, 10 mg/kg et 15 mg/kg. Les doses de 10 mg/kg et de 15 mg/kg ont été exclusivement utilisées pour des patients de très faible poids de naissance (< 1500 g) et pour des patients de moins de 30 semaines d'âge gestationnel.

#### **Posologie :**

##### Nouveau-né ≤ 30 jours

- Candidose, avec ou sans atteinte du SNC suspectée, en cas d'échec aux traitements de première ligne
  - < 1 kg : 10 mg/kg IV q24h
  - > 1 kg : 7 mg/kg IV q24h
  - Exceptionnellement, des doses jusqu'à 12-15 mg/kg/jour peuvent être envisagées pour isolats avec CMI > 0,0625 mg/L
- Prophylaxie des infections à *Candida* dans les milieux à haute résistance aux triazoles ou pour des patients dont la prophylaxie au fluconazole aurait échoué (données cliniques limitées)
  - 3 mg/kg IV q24h

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Micafungine (Mycamine<sup>md</sup>)

#### pour le traitement et la prévention des infections à *Candida* en pédiatrie

Nourrisson > 30 jour (ET âge postmenstruel > 40 semaines) à < 4 mois<sup>4</sup>

Ces doses sont celles proposées dans la monographie de l'EMA. La vigilance est de mise, puisque cette population a peu été étudiée (les données concernent plutôt la population néonatale et la population de plus de quatre mois d'âge corrigé)

- Candidémie, candidose disséminée aiguë, péritonite et abcès à *Candida*
  - o 4 à 10 mg/kg/jour IV DIE
  - o Une dose de 4 mg/kg pour les enfants de moins de 4 mois permet d'obtenir une exposition semblable à une dose de 100 mg pour les adultes. Si on suspecte une infection au SNC, on devrait utiliser une dose plus élevée.
- Prophylaxie des infections à *Candida* dans les milieux à haute résistance aux triazoles ou pour les patients dont la prophylaxie au fluconazole aurait échoué
  - o 2 mg/kg/jour IV DIE

Enfants  $\geq$  4 mois<sup>2</sup>

- Candidémie, candidose disséminée aiguë, péritonite et abcès à *Candida*  
2 mg/kg/jour IV DIE (max. : 100 mg)
- Candidose œsophagienne  
3 mg/kg/jour IV DIE (max. 150 mg)
- Prophylaxie des infections à *Candida* pour les patients qui subissent une greffe de cellules souche hématopoïétique  
1 mg/kg/jour IV DIE (max. 50 mg)

Adultes et enfants  $\geq$  13 ans<sup>2</sup>

- Candidémie, candidose disséminée aiguë, péritonite et abcès à *Candida* :  
100 mg IV DIE
- Candidose œsophagienne  
150 mg IV DIE
- Prophylaxie des infections à *Candida* pour les patients qui subissent une greffe de cellules souches hématopoïétique  
50 mg IV DIE

#### Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement requis

#### Insuffisance rénale :

- Aucun ajustement requis
- Non dialysable, donc inutile de répéter une dose après la dialyse

#### Interactions médicamenteuses :

- Les doses uniques ou multiples de micafungine n'ont exercé aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du mycophénolate mofétil, de la cyclosporine, du tacrolimus, de la prednisolone, du voriconazole et du fluconazole. On propose de surveiller les signes et symptômes de toxicité du sirolimus, de la nifédipine et de l'itraconazole s'il y a administration concomitante avec la micafungine et de diminuer les doses au besoin.
- Sirolimus : Augmentation de l'ASC du sirolimus de 21 % sans effet sur la C<sub>max</sub>
- Nifédipine : Augmentation de l'ASC de 18 % et du C<sub>max</sub> de 42 %
- Itraconazole : Augmentation de l'ASC de 22 % et du C<sub>max</sub> de 11 %

## SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES – REVUES SYSTÉMATIQUES

- ◆ La recherche de la littérature a permis de découvrir une étude ouverte prospective et une sous-étude pédiatrique d'une étude de phase 3 en pédiatrie, une étude de phase 3 en néonatalogie et trois études ouvertes de phase 1 en néonatalogie.

### Études cliniques

#### Études adultes

Deux études importantes portant sur des adultes sont revues dans cette section. La présentation de ces études vise à démontrer la non-infériorité de la micafungine par rapport à l'amphotéricine B et à la caspofongine et vient soutenir les données obtenues dans les études pédiatriques de moindre qualité méthodologique. L'étude de Kuse comporte un volet pédiatrique, présenté séparément dans un second article.

#### Kuse et coll <sup>10</sup>

##### Micafungin invasive candidiasis working group La micafungine comparativement à l'amphotéricine B

L'étude de Kuse et coll. est une étude de non-infériorité de phase 3 randomisée et à l'aveugle, comparant la micafungine à l'amphotéricine B. Les participants devaient avoir plus de 16 ans, présenter des signes cliniques d'une infection à *Candida* et avoir au moins une culture positive pour *Candida* dans un site normalement stérile. Les patients recevaient la micafungine à 100 mg IV *die* ( $n = 264$ , per-protocole  $n = 202$ ) ou l'amphotéricine B 3 mg/kg/jour IV *die* ( $n = 267$ , per-protocole  $n = 190$ ). Une augmentation de dose était possible après cinq jours de traitement.

L'objectif primaire était le succès du traitement, défini par une réponse clinique et microbiologique. Les résultats étaient comparables entre les groupes, soit un succès de près de 90 % (autant dans l'analyse avec intention de traiter que dans l'analyse avec intention de traiter modifiée). L'efficacité du traitement était indépendante du genre de *Candida*, du site primaire d'infection, du statut de neutropénie, du score APACHE II et du retrait ou non du cathéter. Un peu moins d'effets secondaires ont été rapportés et un nombre inférieur de patients du groupe micafungine ont dû cesser le traitement.

#### Pappas et coll <sup>11</sup>

##### La micafungine comparativement à la caspofongine

L'étude de Pappas est une étude de non-infériorité de phase III, randomisée. L'objectif primaire était de comparer l'efficacité, soit le succès clinique et microbiologique, de doses IV de 100 mg de micafungine *die*, de 150 mg de micafungine IV *die* et de 70 mg de caspofongine IV *die*. Les patients avaient au moins 18 ans et souffraient de candidémie ou de candidose invasive. L'analyse avec intention de traiter modifiée a révélé que 76,4 % des patients du groupe micafungine à 100 mg (146/191), 71,4% du groupe à 150 mg (142/199) et 72,3 % du groupe caspofongine (136/188) ont été traités avec succès. Il est à noter que l'échec du traitement avec une culture positive persistante était plus fréquent dans les groupes micafungine à 150 mg et caspofongine que dans le groupe micafungine à 100 mg. L'incidence d'effets secondaires et la mortalité durant l'étude étaient relativement comparables entre les groupes. Après cette étude, la dose adulte pour les candidémies et candidoses invasives a été limitée à 100 mg, ce qui permet de diminuer les coûts de traitement.

#### Études pédiatriques

#### Ostrosky-Zeichner et coll <sup>12</sup>

##### Micafungine

Il s'agit d'une étude ouverte, prospective, non comparative et multicentrique. Sur les 148 participants, 20 étaient des patients pédiatriques, y compris des nouveau-nés prématurés (11/20). Les patients présentaient une candidémie de novo ou leur traitement avait échoué. Les patients souffrant d'une infection de novo recevaient de la micafungine seule tandis que les patients dont le traitement avait échoué pouvaient recevoir la micafungine seule ou en association. Les patients de moins de 40 kg recevaient une dose de 1 mg/kg/jour IV *die* pour une infection à *Candida albicans* et de 2 mg/kg/jour pour les autres types de *Candida*, pour une durée de cinq jours à six semaines. Il était possible d'augmenter la dose par paliers de 1 mg/kg aux cinq jours.

Le succès était défini comme une réponse complète ou partielle et un échec, comme une stabilisation ou une progression de l'infection. Le traitement a réussi pour 90/106 (84,9 %) patients adultes et 15/20 (75 %) patients pédiatriques, ce que les auteurs jugent comparable.

#### Queiroz-Telles et coll <sup>13</sup>

##### La micafungine comparativement à l'amphotéricine B liposomale

Cette étude est la partie pédiatrique de l'étude de Kuse 2007, présentée à la section 5.

Les enfants ont reçu une dose de 2 mg/kg/jour IV DIE de micafungine ou de 3 mg/kg/jour IV DIE d'amphotéricine B. Une augmentation de dose était possible (dose médiane reçue : micafungine 2 mg/kg et amphotéricine B liposomale 3 mg/kg).

L'analyse en intention de traiter et avec intention de traiter modifiée a révélé des résultats similaires entre les groupes. L'analyse avec intention de traiter modifiée a démontré la réussite du traitement de 76 % des patients du groupe amphotéricine B et de 72,9 % de ceux du groupe micafungine. Les résultats demeurent comparables quand on stratifie les patients selon le statut de neutropénie. On note également une efficacité comparable entre les groupes d'âge et la prématurité. La dose de 1/5 des patients a dû être augmentée, 70 % des augmentations ayant eu lieu pour les enfants de moins de deux ans.

Un nombre d'effets secondaires un peu supérieur a été rapporté dans le groupe amphotéricine B mais de façon

statistiquement non significative. Une proportion de 16,7 % des patients du groupe amphotéricine B et 3,8 % des patients du groupe micafungine ont arrêté le traitement ( $p = 0,05$ ).

#### Prophylaxie

##### Van Burik et coll<sup>14</sup>

###### La micafungine comparativement au fluconazole

Il existe quelques études sur l'utilisation de la micafungine en prophylaxie pour les greffes de moelle. L'étude de Van Burik<sup>14</sup> est la plus importante. Elle compare la micafungine au fluconazole, en prophylaxie des infections fongiques dans une population adulte et pédiatrique ayant reçu une greffe autologue ou allogénique. Le succès de la prophylaxie était défini comme l'absence d'infections prouvées, probables ou possibles. Les définitions d'infections prouvées ou probables correspondent aux définitions de l'IDSA. La micafungine a été plus efficace à prévenir les infections prouvées, possibles ou probables (80 % pour la micafungine comparativement à 73,5 % pour le fluconazole,  $p = 0,03$ ). Par contre, si on tient compte uniquement des infections prouvées ou probables, la différence n'est pas statistiquement significative entre les deux groupes. De même, il n'y a pas eu de différences dans le taux d'infections invasives à *Candida*, mais il y a eu moins d'aspergillose dans le groupe micafungine. Il n'y a pas eu de différence de décès liés à une infection fongique entre les deux groupes. Un nombre un peu plus élevé de patients du groupe fluconazole par rapport au groupe micafungine ont cessé le traitement (7,2 % c. 4,2 %,  $p = 0,058$ ) en raison d'effets secondaires.

#### Études néonatales

##### Benjamin et coll<sup>15</sup>

###### La micafungine comparativement à l'amphotéricine B déoxycolate

Étude de non-infériorité de phase III, randomisée, multicentrique et à double aveugle qui compare l'efficacité et la sécurité de la micafungine (10 mg/kg/jour) à l'amphotéricine B déoxycolate (1 mg/kg/jour), pour une population de nouveau-nés âgés de 2 à 120 jours et traitée pour une infection invasive à *Candida*. L'objectif primaire était la survie sans infection fongique une semaine après la dernière dose donnée dans le cadre de l'étude.

Les auteurs visaient un recrutement de 225 enfants pour obtenir une puissance statistique adéquate.

Malheureusement, la difficulté de recrutement a été à l'origine de son interruption après 30 patients seulement (20 dans le groupe micafungine et 10 dans le groupe amphotéricine). Les auteurs l'expliquent par la faible présence d'infection fongique dans la population à l'étude, les pratiques locales qui n'incluaient plus l'emploi de l'amphotéricine B déoxycolate et la réticence à utiliser une dose de 10 mg/kg/jour de micafungine.

Étant donné le faible nombre de patients, cette étude ne permet pas de conclure à la non-infériorité de la micafungine par rapport à l'amphotéricine.

Les effets secondaires ont été analysés chez tous les patients ayant reçu une dose de traitement. Les plus fréquents étaient l'anémie (micafungine 45 %, amphotéricine 30 %) et la thrombocytopenie (micafungine 10 %, amphotéricine 30 %).

Sur le plan pharmacocinétique, la dose de micafungine de 10 mg/kg/jour a permis d'obtenir une ASC de 399,3  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  +/- 163,9  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ . Les modèles animaux montrent qu'une ASC de 170  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  est nécessaire pour traiter adéquatement une infection du système nerveux central.

##### Heresi et coll.<sup>16</sup>

###### Micafungine une seule dose

Étude de phase I de pharmacocinétique après l'administration d'une seule dose à des patients déjà sous thérapie antifongique systémique. Cette étude évaluait aussi le profil d'innocuité des doses de 0,75 mg/kg, 1,5 mg/kg et 3 mg/kg administrées à des nouveau-nés prématurés. Aucun effet indésirable nécessitant le retrait du protocole n'a été observé. Aucun effet indésirable majeur n'a été observé. Toutefois, l'interprétation est limitée, car un nombre restreint de patients pesaient moins de 1000 g ( $n = 5$ ) à la naissance et recevaient des doses plutôt faibles par rapport aux études ultérieures.

##### Smith et coll<sup>17</sup>

###### Micafungine haute dose (15 mg/kg), doses multiples

Étude de pharmacocinétique et d'évaluation du profil d'innocuité de phase I portant sur des nouveau-nés prématurés qui nécessitaient des antibiotiques à large spectre pour une infection systémique suspectée ou confirmée. Cette population avait un poids plus faible à la naissance et un âge gestationnel moins élevé que dans l'étude Heresi et coll. Le profil d'innocuité est similaire (aucun effet secondaire majeur, aucun effet secondaire ne nécessitant le retrait de l'étude). Le



modèle pharmacocinétique développé est allométrique à deux compartiments et permet l'atteinte à 100 % des cibles pharmacodynamiques (ASC/CMI > 1332) pour tous les isolats. Selon ce modèle, la dose adulte équivalente pour arriver à des concentrations similaires, ajustée à un poids standard de 70 kg, serait de 5 mg/kg, et donc bien au-delà de la dose approuvée pour l'adulte, qui est d'environ 2 mg/kg pour un poids standard de 70 kg. Toutefois, il semble raisonnable de viser plus haut pour le nouveau-né si on veut atteindre une concentration thérapeutique au SNC.

#### **Benjamin et coll.<sup>18</sup>**

#### **Micafungine à hautes doses (10 mg/kg et 7 mg/kg), doses multiples**

Étude de pharmacocinétique et d'évaluation du profil d'innocuité de phase I portant sur des nouveau-nés prématurés dont une infection fongique est suspectée ou confirmée. Le protocole de recherche et les résultats ressemblent assez à l'étude de Smith et coll., laquelle démontre que l'atteinte des cibles pharmacodynamiques est possible avec de moins hautes doses et en stratifiant selon poids de naissance < 1000 g et > ou = 1000 g.

#### **Natarajan et coll.<sup>19</sup>**

#### **Amphotéricine B désoxycholate suivie de fluconazole puis de micafungine comparativement à l'amphotéricine B désoxycholate ou à l'amphotéricine B désoxycholate suivie de fluconazole**

Efficacité décevante (survie < 50 %) lors d'une utilisation comme thérapie de sauvetage après l'essai d'une première ligne (amphotéricine B désoxycholate) et une deuxième ligne (fluconazole). Malgré cette efficacité mitigée, le profil d'effets indésirables chez ces patients présentant une candidémie persistante est plutôt rassurant. En effet, aucune néphrotoxicité et aucune atteinte cholestatique n'ont été notées chez ces 15 patients, malgré la dose élevée de 10 mg/kg. Une légère augmentation sans impact clinique notable des enzymes hépatiques a été observée, qui serait plutôt liée à la gravité de la maladie selon les auteurs.

#### **Queiroz-Telles et coll.<sup>13</sup>**

#### **La micafungine comparativement à l'amphotéricine B liposomale**

Sous-groupe de l'étude randomisée contrôlée, comportant sept nouveau-nés dans chaque groupe de traitement, et environ 70 % de nouveau-nés dans chaque groupe étaient nés prématurément. Le succès du traitement à la micafungine s'est révélé supérieur

(100 % c. 57 %). Toutefois, les conclusions de cette étude doivent être interprétées avec précaution, puisque la formulation liposomale n'est pas la formulation de premier recours pour le nouveau-né selon plusieurs instances, dont l'IDSA. De plus, il s'agit seulement d'un sous-groupe et la puissance statistique est donc faible.

En somme, très peu de données d'efficacité existent sur la micafungine pour le nouveau-né, particulièrement en premier recours pour traiter une candidémie suspectée ou confirmée. En termes d'innocuité et de données pharmacocinétiques, la micafungine est toutefois l'échinocandine la plus souvent administrée aux nouveau-nés. Les concentrations plasmatiques atteintes avec les doses étudiées par rapport aux cibles pharmacodynamiques extrapolées d'études expérimentales sont aussi rassurantes. Il s'agit donc probablement d'un second ou troisième choix de thérapie de sauvetage. Les données actuelles sont insuffisantes pour justifier son utilisation uniquement en vue d'éviter la toxicité d'un autre agent antifongique qui a fait ses preuves pour cette population.

Ces données s'appuient sur la pharmacocinétique populationnelle et l'interprétation doit en être faite avec prudence, puisque seuls une quarantaine de patients ont réellement été exposés à des doses égales ou supérieures à 7 mg/kg. La dose de 7 mg/kg, étudiée par Benjamin et coll., n'a été appliquée qu'à un groupe limité d'enfants ( $n = 7$ ). Notons encore que l'objectif primaire de ces d'études ne visait pas non plus l'efficacité.

## **SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES / CONTRE-INDICATIONS / MISE EN GARDE / PRÉCAUTIONS**

### **Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés à une fréquence de plus de 1 % dans les études pédiatriques:

- Gastro-intestinaux : Nausées (19 %), vomissements (31 %), diarrhée (22 %), douleurs abdominales (16 %)
- Troubles généraux / site d'administration : Température (22 %), réaction à la perfusion (5 %)
- Dermatologique : Prurit (11 %), éruption (12 %), urticaire (5 %)
- Système respiratoire : Épistaxis (9 %)
- Hématologique : Trombocytopénie (15 %), neutropénie (13 %), anémie (13 %), neutropénie fébrile (5 %)
- Cardiovasculaire : Tachycardie (10 %)

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Micafungine (Mycamine<sup>md</sup>)

#### pour le traitement et la prévention des infections à *Candida* en pédiatrie

- Troubles psychiatriques : Anxiété (7 %)
- Hépatiques : Élévation des enzymes hépatiques (10 %)
- Rénaux : Hématurie (4 %)

Dans les études cliniques pédiatriques<sup>20</sup>, on rapporte que 90 % des enfants ont eu au moins un effet secondaire lié au traitement mais que seulement 2,4 % d'entre eux ont dû interrompre le traitement en raison d'effets secondaires. La micafungine serait aussi bien tolérée que la caspofungine et le fluconazole et mieux tolérée que l'amphotéricine B et l'itraconazole.

L'incidence des évènements indésirables suivants était plus notable chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes : éruption cutanée, prurit, urticaire, réaction à la perfusion, augmentation des ALT, hyperbilirubinémie. L'augmentation des enzymes hépatiques est plus marquée chez les patients âgés de moins d'un an.

#### Contre-indications

Hypersensibilité à la micafungine ou aux échinocandines

#### Mise en garde et précautions

- Des réactions anaphylactiques graves ont été rapportées
- En Europe, un avis a été émis concernant le développement d'hépatocytes altérés et de tumeurs hépatocellulaires après un traitement de trois mois ou plus chez des rats. On y mentionne qu'un tel effet chez l'humain ne peut être exclu et que l'on devrait suivre la fonction hépatique de près durant le traitement. On recommande de cesser l'administration de la micafungine en présence d'une augmentation significative et soutenue des enzymes hépatiques.
- Chez le nouveau-né, l'effet de la cholestase sur la disposition de la molécule-mère ainsi que du métabolite M5 sont inconnus. Toutefois, le profil d'innocuité est généralement favorable chez les nouveau-nés prématurés, même lorsqu'ils sont exposés à des doses élevées (voir Natarajan et coll) semble rassurant.

## SECTION 7. PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

#### Association d'experts

Le C17<sup>21</sup> a émis des lignes directrices pour la prophylaxie antifongique des patients pédiatriques souffrant de cancer ou qui ont subi une greffe de moelle.

Les échinocandines y sont recommandées en prophylaxie en remplacement du fluconazole pour les patients ayant reçu une greffe de moelle allogénique lorsque le fluconazole est contre-indiqué.

#### Lignes directrices publiées

##### IDSA<sup>1</sup>

L'IDSA a émis des lignes directrices sur la prise en charge des infections à *Candida*. Elles sont approuvées par l'American Academy of Pediatrics (AAP) et le Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS).

Les échinocandines occupent la première ligne de traitement dans plusieurs recommandations de l'IDSA.

Pour le traitement de la candidémie des patients non neutropéniques :

- Les échinocandines sont la première ligne de traitement.
- Aux soins intensifs, les échinocandines sont le traitement empirique privilégié.
- Le fluconazole peut être une solution de remplacement pour les patients dont l'état n'est pas critique et qui présentent un faible risque d'infection à *Candida* résistant.
- L'amphotéricine B est également une solution de remplacement en cas d'intolérance ou de résistance.
- Un relais PO avec du fluconazole est possible lorsque le patient est stable, que le *Candida* est sensible et que des hémocultures répétées sont négatives.
- On suggère de poursuivre le traitement deux semaines après les résultats négatifs des hémocultures et la disparition des symptômes.
- Les cathéters veineux doivent être retirés rapidement lorsqu'ils sont considérés comme la source probable de l'infection.

Pour le traitement de la candidémie chez les patients neutropéniques :

- Les échinocandines sont la première ligne de traitement.
- L'amphotéricine B est également un bon choix mais entraîne plus de toxicité.

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Micafungine (Mycamine<sup>md</sup>)

#### pour le traitement et la prévention des infections à *Candida* en pédiatrie

- Le fluconazole est une solution possible pour les patients peu malades, n'ayant pas été exposés aux azoles par le passé.
- Le fluconazole peut être employé lors d'une neutropénie persistante, pour les patients cliniquement stables, avec un isolat sensible et une hémoculture négative (désescalade).
- Le voriconazole peut être employé lorsqu'il est souhaitable de procurer une couverture supplémentaire contre les moisissures ou lors de la désescalade (*step-down*) chez un patient neutropénique, stable cliniquement et dont le *Candida* est sensible.
- Pour les infections à *C. krusei*, une échinocandine, l'amphotéricine B ou le voriconazole sont recommandés.
- On suggère de poursuivre le traitement pendant deux semaines au minimum après le résultat négatif des hémocultures, la disparition des symptômes et la résolution de la neutropénie.
- Le retrait des cathéters centraux est à envisager.

Pour le traitement de la candidose invasive néonatale, y compris les infections du SNC :

- L'amphotéricine B désoxycholate est l'agent de premier choix. Si le patient n'est pas déjà sous prophylaxie à fluconazole, l'amphotéricine B liposomale et le fluconazole sont des solutions acceptables.
- L'utilisation des échinocandines est réservée aux thérapies de sauvetage pour les patients n'ayant pas répondu à l'amphotéricine B ou au fluconazole ou pour les patients dont on craint une toxicité importante à l'un de ces deux agents de première ligne.
- La désescalade devrait se faire avec le fluconazole, qui peut être utilisé par voie PO ou IV, dans la mesure où il n'y a pas de contre-indication et que le micro-organisme à combattre y est sensible.

Selon l'IDSA, l'utilisation répandue du fluconazole en prophylaxie réduit sa place dans le traitement lui-même, sauf pour le traitement de maintien (prophylaxie secondaire ou désescalade (*step-down*)). Les données sont limitées, mais le taux d'efficacité des antifongiques ne semble pas être différent entre les patients non neutropéniques et neutropéniques. La plupart des experts recommandent un traitement de première ligne avec une échinocandine ou de l'amphotéricine B. La durée de traitement est également semblable, mais le traitement doit se poursuivre jusqu'à la résolution de la neutropénie.

Les auteurs soulignent que, dans plusieurs parties du monde, de bonnes études appuient encore l'utilisation du fluconazole en première ligne de traitement pour traiter les candidémies. Mais en raison de l'efficacité des échinocandines et de l'augmentation de la résistance au fluconazole, les auteurs recommandent que le fluconazole ne soit utilisé en première ligne que pour les patients stables hémodynamiquement, sans exposition préalable aux azoles et ne faisant pas partie d'un groupe qui risque une infection à *C. glabrata*.

Les lignes directrices englobent les patients adultes et pédiatriques, sans distinction de traitement. Toutefois, il est mentionné d'utiliser les échinocandines avec précaution pour les bébés prématurés et de réserver leur utilisation aux cas de résistance ou de toxicité à l'amphotéricine B désoxycholate ou au fluconazole. Cette position s'explique par le peu d'études et les faibles concentrations retrouvées au SNC et dans l'urine. Or les prématurés sont plus exposés au risque d'infections candidosiques du SNC et des reins.

En ce qui concerne les infections à *Candida* autres que les candidémies, les recommandations de l'IDSA sont les suivantes :

- Endocardite avec valves originales : association amphotéricine B et flucytosine ou une dose élevée d'échinocandine.
- Ostéomyélite : Fluconazole ou échinocandine pendant deux semaines, puis fluconazole.
- Méningite : Échinocandines non recommandées.
- Candidose œsophagienne : Échinocandines dans le cas de maladies réfractaires.

#### 3.2.2 ESCMID<sup>22</sup>

En 2012, la Société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses a inclus la micafungine dans ses recommandations pour la prise en charge des maladies à *Candida*. En cotant les études disponibles, les auteurs ont évalué chaque médicament en fonction de la force de la recommandation (A-D du plus élevé au plus bas) et le niveau de preuve (I-III). La micafungine a été évaluée comme une recommandation de niveau B-II pour le traitement de la candidose invasive chez les nouveau-nés et une recommandation de niveau A-I pour la prévention ou le traitement des infections invasives à *Candida* chez les enfants immunosupprimés ou non.

Il ressort de ces recommandations que les produits les plus appropriés pour la prévention des infections à

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Micafungine (Mycamine<sup>md</sup>)

#### pour le traitement et la prévention des infections à *Candida* en pédiatrie

*Candida* du nouveau-né exposé à un risque élevé demeure le fluconazole. Dans cette population spécifique, présentant un risque très élevé d'infection disséminée avec notamment une infection du système nerveux central, le traitement de première ligne repose sur l'amphotéricine-B et le fluconazole. La micafungine et la caspofungine pourraient être utilisées. En ce qui concerne les échinocandines pour cette classe d'âge, elles sont de plus en plus souvent utilisées. Plusieurs études pharmacocinétiques menées auprès des nouveau-nés prématurés ont permis d'établir une posologie de la micafungine, comprise entre 4 et 10 mg/kg/jour ; 4 mg/kg/jour permet d'obtenir une exposition au produit similaire à ce qui a été observé chez l'adulte. S'il y a infection du système nerveux central à *Candida*, on recommande alors une posologie de 10 mg/kg/jour, compte-tenu de la pénétration dose-dépendante du produit à travers la barrière hématoencéphalique. Pour le nouveau-né, l'ESCMID met sur un pied d'égalité l'amphotéricine B désoxycholate, l'amphotéricine B liposomale, le fluconazole et la micafungine en termes de qualité des données probantes et des recommandations finales (B-II). La caspofungine et l'amphotéricine B liée à un complexe lipidique occupent quant à elles la seconde place (C-II) selon cet organisme.

Pour l'enfant, les recommandations portant sur la prévention et le traitement des infections systémiques à *Candida* sont largement extrapolées à partir de ce qui a été écrit pour l'adulte en adaptant les posologies selon les données pharmacocinétiques disponibles en pédiatrie : l'amphotéricine-B, la micafungine, la caspofungine, le fluconazole, le voriconazole, peuvent être utilisés. En ce qui concerne les échinocandines, il ne semble pas exister de différences microbiologiques ni pharmacologiques entre caspofungine et micafungine. Cette dernière a fait l'objet d'études d'efficacité menées auprès de l'adulte et de l'enfant, d'études de pharmacocinétique extensives et de données de tolérance qui ont mené à son approbation pédiatrique.

## SECTION 8. DONNÉES ÉCONOMIQUES

### Coûts d'utilisation

Les coûts présentés dans le tableau suivant sont calculés en fonction de l'hypothèse selon laquelle il n'y a aucune perte.

Médicaments	Coût (\$)
Micafungine 60 mg IV q24h (patient de 30 kg)	61,20 \$/jour
Caspofungine 40 mg IV la 1 <sup>re</sup> journée puis 30 mg IV q24h (surface corporelle estimée à 0,6 m <sup>2</sup> pour un patient de 30 kg)	Dose de charge : 52,80 \$ Doses suivantes : 39,6 \$/jour

## SECTION 9. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

### Considérant que :

- ◆ La littérature scientifique démontre clairement la place des échinocandines dans l'arsenal thérapeutique pour la prévention et le traitement des infections à *Candida sp*. Plusieurs groupes d'experts et lignes directrices recommandent ces antifongiques.
- ◆ Rien ne démontre la supériorité d'une échinocandine par rapport à une autre, tant sur le plan de l'efficacité que de l'innocuité.
- ◆ La pharmacocinétique de la micafungine a été plus étudiée que la caspofungine pour la population pédiatrique, y compris les nouveau-nés prématurés. Ceci permet une posologie plus précise de la micafungine en pédiatrie.

### Avis scientifique du PGTM :

Le PGTM recommande de privilégier la micafungine parmi les échinocandines pour le traitement et la prévention<sup>†</sup> des infections à *candida* en pédiatrie, y compris en néonatalogie.

## SECTION 10. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

- ◆ Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante :
  - Études cliniques de phase I, II ou III
  - Études ouvertes pédiatriques

<sup>†</sup> « Et la prévention » ajouté en date du 15 octobre 2020 (avait été omis dans la recommandation initiale)



## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Micafungine (Mycamine<sup>md</sup>)

#### pour le traitement et la prévention des infections à *Candida* en pédiatrie

- Études de pharmacocinétique et d'innocuité pédiatriques
- Articles résumés, monographies pour la pharmacologie
- Avis d'organismes d'évaluation des technologies de la santé

Dr Philippe Ovetchkine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Élaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

#### SECTION 11. AUTEURS ET RÉVISEURS

##### Rédaction du document PGTM :

Hélène Roy, pharmacienne

Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

##### Rédaction section néonatalogie :

Félix Thompson-Desormeaux et Hélène Roy, pharmaciens

Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

##### Révision du document PGTM :

Philippe Ovetchkine, infectiologue

Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

##### Révision d'expert :

François Boucher, infectiologue

Centre mère-enfant Soleil du CHU de Québec – Université Laval

##### Titre du document : Micafungine (Mycamine<sup>MD</sup>)

pour le traitement et la prévention des infections à *Candida* en pédiatrie

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 24 juillet 2018**

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.**

##### Membres du comité scientifique :

Ghislain Bérard, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

Dre Louise Deschênes, CHU de Québec – Université Laval

Dr Paul Farand, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Nathalie Marcotte, CHU de Québec – Université Laval

**Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM le: 5 novembre 2018**

**Disponible sur le site web du PGTM :**

**[www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)**

#### AVIS

Ce document émet des recommandations en regard d'un médicament donné, le tout, en respect des informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.

#### SECTION 12. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

---

1. Pappas PG et coll. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious society of America. *Clinical Infectious Disease* 2015; 1-50
2. Astellas Pharma Canada, Inc. Mycamine- Monographie du produit. 24 mars 2014.  
Disponible au  
[https://astellascanadapdfs.blob.core.windows.net/french/Mycamine\\_PM\\_FR.pdf](https://astellascanadapdfs.blob.core.windows.net/french/Mycamine_PM_FR.pdf). Consulté le 25 avril 2018
3. Astella US Inc. Mycamine- Monographie du produit août 2016.  
<https://www.astellas.us/docs/mycamine.pdf> Consulté le 25 avril 2018
4. EMA. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000734/WC500031075.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000734/WC500031075.pdf) Consulté le 25 avril 2018
5. RAMQ. Liste des médicaments d'exception.  
<http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/pharmaciens/medicaments/medicaments-patient-exception/Pages/medicaments-exception.aspx> Consulté le 25 avril 2018
6. Canadian Agency for drugs and technologies in health. Empirical Therapy with echinocandins for suspected candidemia and invasive candidiasis: a clinical and cost effectiveness review. 7 avril 2008.  
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/Echinocandins%20for%20Candidemia%20Clinical%20and%20Cost-Effectiveness.pdf> . Consulté le 25 avril 2018
7. Carter NJ, Keating GM. Micafungin. A review of its use in the prophylaxis and treatment of invasive candida infections in pediatric patients. *Pediatr Drugs* 2009; 11:271-291
8. Autmizguine et coll. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children: clinical implication. *Drugs* 2014; 74: 891-909.
9. Hope WW et coll. Population pharmacokinetics of micafungin and its metabolites M1 and M5 in children and adolescents. *Antimicrobial agent and chemotherapy* 2015; 59: 905-913
10. Kuse E-R et coll. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis : a phase III randomised double-blind trial. *The Lancet* 2007; 369 : 1519-1527
11. Pappas PG et coll. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clinical Infectious disease* 2007; 45 : 883-93.
12. Ostrosky-Zeichner et coll. International, open-label, non-comparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24 : 654-661
13. Queiroz-Telles F et coll. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27 : 820-826
14. Van Burik et coll. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *CID* 2004; 39 : 1407-1416
15. Benjamin DK et coll. A Phase 3 study of micafungin versus amphotericin B deoxycholate in infants with invasive candidiasis. *The pediatric infectious disease journal* publish ahead of print 2018.  
[https://journals.lww.com/pidj/Abstract/publishahead/A\\_Phase\\_3\\_Study\\_of\\_Micafungin\\_Versus\\_Amphoteracin.96678.aspx](https://journals.lww.com/pidj/Abstract/publishahead/A_Phase_3_Study_of_Micafungin_Versus_Amphoteracin.96678.aspx). Consulté le 30 mai 2018
16. Heresi et coll. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *The pediatric Infectious Disease Journal* 2006; 1110-1115
17. Smith et coll. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 412-5
18. Benjamin et coll. Safety and Pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 93-99

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Micafungine (Mycamine<sup>md</sup>)

#### **pour le traitement et la prévention des infections à *Candida* en pédiatrie**

19. Natarajan et coll. Refractory neonatal candidemia and high-dose micafungin pharmacotherapy. *J Perinol* 2009; 29: 738-43.
20. Arrieta AC, Madison P, Gross AH. Safety of micafungine in pediatric clinical trials. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: e97-e102.
21. C17. Guidelines for primary antifungal prophylaxis for pediatric patients with cancer or hematopoietic stem cell transplant recipients. February 2014.
22. Hope et coll. Escmid guideline for the diagnosis and management of *Candida* disease 2012 : prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 : 38-52
23. Hope et coll. Population pharmacokinetics of micafungin in neonate and young infants. *Antimicrobial agent and chemotherapy*. 2010; 54 : 2633-2637

## ANNEXE 1 : SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES PÉDIATRIQUES

Seules les études pédiatriques cliniques ont été incluses dans le tableau

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Ostrosky-Zeichner 2005	148 Dont 20 patients pédiatriques (11 nouveau-nés)	Ouverte, prospective, multicentrique	Adultes et enfants Infection de novo : culture positive pour <i>Candida</i> dans les 48 heures précédentes Ou Échec du traitement : culture positive pour <i>Candida</i> dans les 4 jours précédents. Pas plus de 48 heures de traitement autorisé avant l'entrée dans l'étude  Exclusion : femmes enceintes ou allaitant, paramètres hépatiques anormaux, espérance de vie < 5 jours, histoire d'allergie / de réaction sérieuse échinocandines, tx antifongique pour une infection autre que <i>Candida</i> , tx antifongique qui n'est pas dans les critères de l'étude, déjà inclus dans l'étude, condition médicale avec risque supplémentaire important	Patients avec infection de novo : MICA seul Patient échec antérieur : MICA seul ou en association  Doses MICA ≥ 40 kg : 50 mg IV <i>die</i> ( <i>C albicans</i> ) ou 100 mg IV <i>die</i> (autres <i>candida</i> ) < 40 kg : 1 à 2 mg/kg/jour IV DIE Possibilité d'augmenter la dose par paliers de 50 mg ou 1 mg/kg aux 5 jours, à la discrétion de l'investigateur (selon efficacité et innocuité)  Dose médiane reçue non mentionnée dans l'article  De 5 jours à 6 semaines de traitement	Objectif primaire : Succès, défini par une réponse clinique et microbiologique. Objectif primaire revu par un évaluateur indépendant.  Réponse clinique : Succès : réponse complète ou partielle Échec : stabilisation ou progression  Réponse biologique : persistance, éradication, éradication présumée.  Per protocole (au moins 5 doses, <i>Candida</i> confirmé) = 126 Patients exclus : 14 ayant reçu < 5 doses, 8 dx non confirmé  Résultats : Succès globaux : 83,3 % (dont 75,4 % avec réponse complète)  Groupe avec infection de novo (n = 72, 57,1 %) - Succès : 63/72 (87,5 %) - Échec : 7/72 (9,7 %) Groupe avec échec traitement antérieur (n = 54; 42,9 %) MICA seul (n = 25) - Succès : 17/25 (76 %) - Échec : 5/25 (20 %) MICA en association (n = 29) - Succès : 23/29 (79,3 %) - Échec : 5/29 (17,2 %)  Population pédiatrique (n = 20) Succès : 15/20 (75 %) Succès par type de <i>Candida</i> : Par types de <i>candida</i> - <i>C albicans</i> : 85,1 % - <i>C glabrata</i> : 93,8 % - <i>C parapsilosis</i> : 86,4 % - <i>C tropicalis</i> : 83,3 %	Effets secondaires : 36/148 - Effets secondaires sérieux : 11/148 (7,4 %) Arrêt de traitement : 20,3 % Commentaires Un succès a été obtenu chez 90/106 (84,9 %) des patients adultes et 15/20 (75 %) des patients pédiatriques, ce que les auteurs jugent comparable.  Étude comportant peu de patients pédiatriques. Données rassurantes d'efficacité et d'innocuité.



Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Queiros Telles 2008	106	Étude de non – infériorité Randomisé 1:1 à l'aveugle pour recevoir MICA ou AMPHO B (tient compte de la neutropénie)	Groupes comparables  PARTIE PÉDIATRIQUE DE L'ÉTUDE DE KUSE ET COLL < 16 ans Inclusions : Signes cliniques d'infection systémique à <i>Candida</i> , au moins une culture positive pour <i>Candida</i> d'un site normalement stérile dans les 4 jours précédents. Exclusions : culture positive seulement de oropharynx, œsophage, urine, <i>sputum</i> , lavage bronchoalvéolaire ou cathéter; 3 jours ou plus d'antifongiques; maladie hépatique significative (AST 10 X, bilirubine 5 X)	MICA : 2 mg/kg IV <i>die</i> ( 100 mg si poids > 40 kg) AMPHO B : 3 mg/kg IV <i>die</i> Dose fixe pour 5 premiers jours, augmentation possible après (MICA 4 mg/kg (200 mg si poids > 40 kg) et AMPHO B 5 mg/kg) dose médiane reçue : micafungine 2 mg/kg et amphotéricine B liposomale 3 mg/kg Diminution possible de l'AMPHO B si toxicité rénale Traitement de 14 jours à 4 semaines	Objectif primaire : succès, défini par une réponse clinique (résolution partielle ou complète des symptômes) et microbiologique (éradication ou éradication présumée) à la fin du traitement.  Groupe MICA <i>n</i> = 52 (MITT : 48 ) Succès : 72,9 % (35/48)  Groupe AMPHO B <i>n</i> = 54 (MITT : 50) Succès : 76 % (38/50) Différence entre les groupes de – 2,4 % quand stratifié pour le statut de neutropénie avec MITT (95 % CI : -20,1 à 15,3) Durée moyenne : MICA 15 jours, AMPHO B 14,5 jours Résultats similaires entre les groupes dans l'analyse avec intention de traiter et intention de traiter modifiée Efficacité similaire selon les groupes d'âge et la prématurité Dose augmentée chez 1/5 patients environ (70 % des augmentations pour < 2 ans)	Effets secondaires sérieux : MICA : 28,8 % AMPHO B : 37 % <i>P</i> = 0,41 Arrêt du traitement MICA : 3,8 % AMPHO B : 16,7 % <i>P</i> = 0,05

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Van Burik 2004	882 (84 enfants)	Randomisée, double aveugle, multicentrique, phase III	Adultes et enfants avec greffe de cellules souches 882 patients; dont 84 enfants ≥ 6 mois (9,5 %) Greffe autologue : 46 % Greffe allogénique : 54 % Inclusion : Greffe de moelle allogénique pour toutes indications ou greffe de moelle autologue pour <i>hematologic malignacy</i> , pas d'infection fongique profonde active Exclusion : antifongique dans les 72 dernières heures, maladie hépatique	Fluconazole 8 mg/kg/jour (max : 400 mg/jour) Micafungin 1 mg/kg/jour (max : 50 mg)  Durée : Débuté au conditionnement et poursuivi jusqu'à ≤ 5 jours après la prise de la greffe ( <i>engraftment</i> ), jour + 42 après la greffe, développement d'une infection fongique prouvée, possible ou probable, effets secondaires inacceptables, décès, arrêt de la participation à l'étude	Objectif primaire : Succès de la prophylaxie définie comme une absence d'infection prouvée, suspectée ou probable à la fin de la prophylaxie et 4 semaines après la fin de traitement. Groupe MICA <i>n</i> = 425 Succès : 80 %  Groupe FLUCO <i>n</i> = 457 Succès : 73,5 % <i>p</i> = 0,03  Infections prouvées / probables : MICA : 1,6 % FLUCO : 2,4 % <i>p</i> = 0,481  Infections possibles MICA : 15,1 % FLUCO : 21,4 % <i>p</i> = 0,026	Effets secondaires entraînant un arrêt du traitement MICA : 4,2 % FLUCO : 7,2 % <i>p</i> = 0,058  - pas de différences de taux d'infection invasives à <i>Candida</i> , mais moins d'aspergillose dans le groupe MICA - Pas de différence de décès liée à une infection fongique

Description des abréviations utilisées dans le tableau

MICA : *micafungin*; AMBHO B : amphotéricine B liposomale; CASPO : *casprofungin*; FLUCO : fluconazole