



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



## INFORME DE EVALUACIÓN

|   |  |
|---|--|
| Principio activo:                       | ANIDULAFUNGINA   |
| Nombre comercial y presentaciones:      | ECALTA (Pfizer S.A.)<br>100 mg vial (PVL: 400 € + IVA 4%= 416 €) |
| Condiciones de dispensación:            | Uso Hospitalario   |
| Procedimiento de autorización:          | Centralizado EMEA  |
| Fecha de autorización:                  | Septiembre 2007  |
| Código ATC / DDD <sup>1</sup> :         | J02AX06: Otros antimicóticos, uso sistémico / 0,1 g              |
| Excipientes de declaración obligatoria: | Etanol (6 g/vial) y fructosa.                                    |

## INTRODUCCIÓN<sup>2-5</sup>

La candidiasis invasiva es una infección oportunista predominantemente nosocomial que se produce cuando especies de *Candida*, habitualmente localizadas en el tracto digestivo, alcanzan el torrente sanguíneo.

La candidemia es la forma más simple y más frecuente de candidiasis invasiva; es aquella situación en la que *Candida spp.* ha entrado en la corriente sanguínea, pero no ha infectado todavía a órganos. En los últimos años se han observado algunas novedades en las micosis sistémicas que complican su tratamiento, particularmente el incremento de las infecciones por especies “*no-albicans*” de *Candida* que suponen un 30-50% de los casos.

La candidiasis invasiva es una causa importante de complicaciones y mortalidad en los pacientes hospitalizados. Los fármacos disponibles para su tratamiento son:

- Azoles: principalmente fluconazol y voriconazol.
- Polienos: entre ellos las distintas formulaciones de anfotericina B.
- Equinocandinas: son los antifúngicos más recientes, entre ellos anidulafungina y caspofungina.

## INDICACIONES APROBADAS<sup>6</sup>

EMEA: Tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos no neutropénicos.

Anidulafungina se ha estudiado principalmente en pacientes con candidemia, y sólo en un número limitado de pacientes con infecciones de tejido profundo por *Candida* o enfermedades que cursan con formación de abscesos.

FDA: Candidemia, candidiasis esofágica y otras formas de infección por *Candida* (candidiasis diseminada, intraabdominal y peritonitis).

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>6</sup>

Anidulafungina es una equinocandina semisintética, obtenida a partir de *Aspergillus nidulans*. Inhibe selectivamente la 1,3-beta-D-glucanosintetasa, enzima presente en hongos, pero no en células humanas. El resultado es la inhibición de la formación del 1,3-beta-D-glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica. Anidulafungina ha demostrado actividad fungicida “in vitro” frente a especies de *Candida*, incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*.

**FARMACOCINÉTICA**<sup>2,6</sup>

Anidulafungina muestra una farmacocinética lineal en un amplio rango de dosis (15-130 mg/día).

En los estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios sanos, pacientes y poblaciones especiales (peso, sexo, raza, niños, ancianos, patología renal y/o hepática, VIH) se observó una baja variabilidad interindividual.

Distribución: anidulafungina se caracteriza por una rápida semivida de distribución (0,5-1 h) y un volumen de distribución de 30-50 l, que es similar al volumen total de fluido corporal. Se alcanzó el estado estacionario al día siguiente de administrar la dosis de carga (el doble de la dosis diaria de mantenimiento). El fármaco se une extensamente (> 99%) a las proteínas plasmáticas humanas.

No se han realizado ensayos específicos de distribución tisular en humanos, por lo que no se conoce si anidulafungina penetra en el líquido cefalorraquídeo y/o a través de la barrera hematoencefálica.

Metabolismo: anidulafungina no se metaboliza a nivel hepático. Tampoco es inductor o inhibidor clínicamente relevante del sistema enzimático CYP450. El fármaco experimenta una lenta degradación química, dando lugar a un péptido de anillo abierto, carente de actividad antifúngica.

Eliminación: este péptido es posteriormente transformado a nuevos péptidos de degradación, siendo eliminado principalmente por excreción biliar. El aclaramiento es de, aproximadamente, 1 litro/hora y su semivida de eliminación en torno a 24 horas. El aclaramiento renal de anidulafungina ha demostrado ser insignificante.

Por tanto, anidulafungina es una equinocandina que presenta un perfil farmacocinético diferente a caspofungina, pues no se metaboliza en el hígado ni se excreta por vía renal.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**<sup>6</sup>

Anidulafungina se administra por vía I.V. intermitente (no administrar ni en bolus ni en perfusión continua). La dosis recomendada es de 200 mg el primer día (dosis de carga), pasando desde el segundo día a 100 mg/día durante un mínimo de 14 días tras el último cultivo positivo. No existen datos suficientes que avalen el uso de anidulafungina durante más de 35 días.

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática o renal de cualquier grado.

Reconstitución: Se reconstituye cada vial con su disolvente (30 ml de etanol anhidro 20% p/p en agua), resultando una concentración de 3,33 mg/ml. El tiempo de reconstitución puede ser de hasta 5 min.

Dilución: Dentro del intervalo de 1 h tras su reconstitución, la dosis requerida (1-2 viales) deberá ser diluida en Cloruro Sódico 0,9% o Glucosa 5%, hasta una concentración de 0,36 mg/ml\*. No se ha establecido la compatibilidad de anidulafungina con otros aditivos (sueros, fármacos).

Administración: La mezcla así preparada deberá administrarse en un plazo de 24 h, sin superar una velocidad de perfusión de 1,1 mg/min, equivalente a 3 ml/min. Desechar la solución si se observan partículas sólidas o un cambio de coloración.

\* Requisitos de dilución, según la dosis diaria:

| Dosis  | Volumen total reconstituido | Volumen de suero necesario | Volumen total | Concentración final de la mezcla | Velocidad de perfusión |
|--------|-----------------------------|----------------------------|---------------|----------------------------------|------------------------|
| 100 mg | 30 ml                       | 250 ml                     | 280 ml        | 0,36 mg/ml                       | 3 ml/min               |
| 200 mg | 60 ml                       | 500 ml                     | 560 ml        | 0,36 mg/ml                       | 3 ml/min               |

**EFICACIA CLÍNICA**<sup>7,8</sup>

La evidencia de la eficacia de anidulafungina está basada en los resultados de un único estudio pivotal (Reboli AC et al)<sup>7</sup>. Las características y resultados de dicho ensayo se exponen en la tabla del **Anexo 1**.

**No existe ningún estudio comparativo de anidulafungina con otras equinocandinas.**

Un 89 % de los pacientes del estudio pivotal tenían sólo candidemia (definida como, al menos, un hemocultivo positivo) u otras formas de candidiasis invasiva (definida como un cultivo positivo obtenido de un sitio estéril) dentro de las 96 horas anteriores a su inclusión en el estudio. En todos los pacientes con candidemia se recomendó la retirada del catéter venoso central. Sólo unos pocos pacientes presentaban neutropenia (definida como un recuento de neutrófilos  $\leq 500 / \text{mm}^3$ ) en el momento de su inclusión en el estudio, 5 de ellos en el grupo de anidulafungina y 4 en el de fluconazol; asimismo un número limitado de pacientes presentaban infecciones de tejido profundo o enfermedades que cursaban con formación de abscesos producidas por *Candida*.

Fluconazol fue elegido como comparador en el estudio por consideraciones de eficacia y seguridad. La elección del valor de  $-20\%$  para el IC 95% de la diferencia como criterio de no inferioridad deriva de otros estudios previos con equinocandinas, aunque parece un criterio poco exigente teniendo en cuenta la gravedad de los pacientes.

Algunos aspectos a destacar en este estudio son<sup>8</sup>:

- Para la variable primaria de eficacia se obtiene un resultado satisfactorio en el 75,6% de los pacientes con anidulafungina frente al 60,2% con fluconazol. La diferencia de 15,4 % (IC 95%: 3,9 a 27) permite ver que anidulafungina cumple el criterio de no inferioridad frente a fluconazol, pero como además el límite inferior del IC 95% es superior a cero la respuesta obtenida es mayor y con significación estadística ( $p = 0,01$ ). Por tanto, anidulafungina muestra en este estudio pivotal un perfil favorable con respecto a fluconazol en el tratamiento de pacientes con candidiasis invasiva que eran, principalmente, no neutropénicos y con candidemia.
- Ya que la variable principal incluye la respuesta microbiológica y clínica, y esta última engloba no solo a pacientes curados sino también a los que habían mejorado; la EMEA requirió al laboratorio solicitante de la autorización un análisis que incluyera solo a los curados. Los resultados, utilizando esa definición revisada de “éxito del tratamiento”, continuaron siendo consistentes con la conclusión inicial de no inferioridad de anidulafungina frente a fluconazol, no así en cuanto al criterio de superioridad.
- En todas las variables secundarias anidulafungina era, al menos, tan eficaz como fluconazol, aunque las tasas de respuesta disminuían a las 2 y 6 semanas como en el caso de fluconazol. A las 2 semanas post-tratamiento anidulafungina mostraba superioridad pero a las 6 semanas solo no inferioridad.
- De los 47 centros participantes, 1 centro incluyó 25 pacientes (aproximadamente el 10% de la población del ensayo). De estos tenían respuesta global satisfactoria 14/15 pacientes (93,3%) en el grupo de anidulafungina y 5/10 (50%) en el de fluconazol. Los análisis realizados no mostraron ninguna evidencia de la existencia de un “efecto centro” sobre los resultados del análisis primario. Sin embargo, si los datos de esos 25 pacientes eran retirados las tasas de éxito del estudio cambiaban, pasando a ser los resultados de la variable primaria de un 73,2% para anidulafungina frente a 61,1% con fluconazol (diferencia: 12,1%; IC 95%:  $-1,1$  a 23) con lo que anidulafungina mostraba no inferioridad frente a fluconazol, pero no superioridad.
- La población de pacientes con candidiasis invasiva distinta de candidemia era pequeña en ambos grupos, pero la respuesta era mayor en el de anidulafungina, 8 de 11 pacientes (72,7%), que en el de fluconazol, 8 de 15 pacientes (53,3%).
- En el subgrupo de pacientes con APACHE II  $\leq 20$  las respuestas satisfactorias al final del tratamiento I.V. eran 81,2% con anidulafungina frente a 61,2% con fluconazol. Si APACHE II  $> 20$  (pacientes más graves) la proporción de respuestas satisfactorias era similar en ambos grupos (53,8% vs 55% con anidulafungina y fluconazol, respectivamente). La mayoría de los pacientes de este estudio (81,2%) tenían una puntuación de APACHE II  $\leq 20$ .
- Cuando se valoraba la respuesta microbiológica del tratamiento sobre todas las especies de *Candida*, en conjunto, se obtenía una respuesta del 88,1% para el grupo de anidulafungina frente a 76,2% con fluconazol ( $p = 0,02$ ). Cuando se analizaba dicha respuesta por separado (frente a cada especie de *Candida*) también se obtenía diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,01$ ) en el caso de *C. albicans* con anidulafungina (95,1%) frente a fluconazol (81,4%); no así en el caso de especies “no albicans” (*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y otras) en las que las diferencias no eran significativas. En el caso de *C. parapsilosis*, la respuesta era del 69 % con anidulafungina frente a un 88 % con fluconazol ( $p = 0,36$ ).
- Si se compara con fluconazol, los pacientes que recibían anidulafungina tenían una respuesta global satisfactoria frente al conjunto de especies de *Candida* (aunque solo estadísticamente significativa en el caso de *C. albicans* y *C. tropicalis*) con excepción de *C. parapsilosis* en cuyo caso la respuesta era menor con anidulafungina (64%) que con fluconazol (83%), aunque la diferencia no era significativa ( $p = 0,37$ ).

- Al final del tratamiento I.V. la persistencia de la infección por *Candida* se producía en el 6,3% de los pacientes con anidulafungina y el 14,4% con fluconazol ( $p = 0,06$ ).
- Las tasas de mortalidad en ambos grupos durante el estudio eran: 29/127 (22,8%) con anidulafungina frente a 37/118 (31,4%) con fluconazol; la diferencia no era significativa ( $p = 0,151$ ). La mayoría de las muertes no eran atribuibles a la infección por *Candida spp.* Tan solo lo era en el 1,6% de los pacientes con anidulafungina y el 4,2% con fluconazol.
- Las limitaciones de este estudio incluyen:
  - Baja proporción de pacientes con neutropenia
  - Pequeña proporción de pacientes con candidiasis invasiva no candidémica
  - Escasa proporción de pacientes muy graves (APACHE II > 20)
  - Exclusión de pacientes pediátricos
  - Posibilidad de que exista un “efecto centro”

### **Guías de Práctica Clínica**<sup>3,5,9</sup>

Guías de prestigio reconocido como la de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (2008 IDSA Guidelines for Invasive Candidiasis), recomendaciones de expertos en enfermedades infecciosas de las Sociedades Españolas de Medicina Interna (SEMI), Quimioterapia (SEQ), Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), y las Guías de Práctica Clínica en Oncología del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) hacen recomendaciones sobre tratamiento antifúngico, y consideran a las equinocandinas como tratamiento de 1ª línea, tanto empírico como dirigido, de la candidiasis invasiva en diversas situaciones. No obstante, consideran a todas ellas (anidulafungina, caspofungina y micafungina) como equivalentes en términos de eficacia y con un perfil de seguridad satisfactorio.

Dichas guías hacen recomendaciones similares entre sí, que se resumen en los siguientes puntos:

#### **A) Si la especie de *Candida* es desconocida (tratamiento empírico)**

- Se recomienda FLUCONAZOL en pacientes menos graves o en los que no han recibido tratamiento previo con azoles.
- Se recomienda EQUINOCANDINA en pacientes graves o clínicamente inestables, y en aquellos que habían recibido recientemente fluconazol como profilaxis o tratamiento.
- Si se sospecha o existe un riesgo elevado de que la especie sea *Candida glabrata* o *Candida krusei* se recomienda EQUINOCANDINA pues *C. glabrata* se asocia con resistencia variable a fluconazol y *C. krusei* es siempre resistente a éste.

#### **B) Si la especie de *Candida* es conocida (tratamiento dirigido)**

- Si se trata de *C. albicans* o *C. tropicalis* se recomienda FLUCONAZOL o EQUINOCANDINA.
- Si la especie es *C. parapsilosis* se recomienda FLUCONAZOL pues su CMI puede ser muy elevada para las equinocandinas.
- En caso de *C. glabrata* o *C. krusei* se recomienda EQUINOCANDINA.

Anfotericina B, en sus diferentes formulaciones, es considerada una alternativa aceptable a fluconazol o equinocandina para terapia empírica en casos de sospecha de candidiasis invasiva en adultos no neutropénicos, pero su uso debería limitarse a casos en que existe intolerancia o contraindicación a otros antifúngicos. Voriconazol no se recomienda como tratamiento de primera elección en ese mismo tipo de pacientes, sino limitado a la transición a tratamiento oral en casos seleccionados de candidiasis invasiva (p. ej: por *C. krusei*).

### **SEGURIDAD**<sup>6-8,10</sup>

Las reacciones adversas (RAM) con anidulafungina fueron generalmente de leves a moderadas, y rara vez motivaron la interrupción del tratamiento.

En el ensayo pivotal el número de RAM relacionadas con el tratamiento fue similar en ambos grupos: 24,4% (anidulafungina) vs 26,4% (fluconazol). La elevación de las enzimas hepáticas fue más frecuente en el grupo de fluconazol; por el contrario, distress respiratorio y disnea fueron más frecuentes con

anidulafungina que con fluconazol. Las RAM graves ocurrieron en dos pacientes de cada grupo: fibrilación atrial y convulsiones (anidulafungina); trombosis venosa profunda y elevación de enzimas hepáticas (fluconazol). Las RAM que llevaron a la suspensión del tratamiento aparecieron en 15 pacientes con anidulafungina y 27 pacientes con fluconazol ( $p = 0,02$ ). Murieron menos pacientes en el grupo de anidulafungina (22,8%) que en el de fluconazol (31,4%), siendo esta diferencia estadísticamente no significativa. El tiempo medio hasta el fallecimiento fue de 21 días en el grupo de anidulafungina frente a 14 días en el de fluconazol.

Las RAM más frecuentes, de cualquier gravedad y consideradas como posiblemente relacionadas con anidulafungina, fueron: aquellas relacionadas con la perfusión [incluyeron rubor / sofocos (2,3%); prurito (2,3%); erupción (1,5%) y urticaria (0,8%)] o bien otras RAM relacionadas con el tratamiento que ocurrieron en  $\geq 1\%$  de los pacientes durante el ensayo pivotal e incluyeron: hipopotasemia (3,1%), diarrea (3,1%), elevación de la GPT (2,3%), fosfatasa alcalina sérica elevada (1,5%) y bilirrubina sérica elevada (1,5%).

### Precauciones de empleo<sup>6,8</sup>

Uso pediátrico: anidulafungina no está recomendada para uso en menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Embarazo y lactancia: no se recomienda el uso de anidulafungina en el embarazo (categoría C de la FDA en todos los trimestres); se desconoce si anidulafungina se excreta en la leche humana, por tanto se valorará en cada caso la relación beneficio/riesgo para el niño lactante y la madre.

Efectos hepáticos: se han observado niveles aumentados de enzimas hepáticos en pacientes tratados con anidulafungina. También se observaron alteraciones hepáticas clínicamente significativas en pacientes con patologías subyacentes graves en tratamiento concomitante con múltiples medicamentos, así como casos aislados de hepatitis o agravamiento de la insuficiencia hepática. Por tanto, en los pacientes con niveles aumentados de enzimas hepáticas durante el tratamiento con anidulafungina, debe monitorizarse la función hepática para, en caso de agravamiento, valorar la relación beneficio/riesgo de continuarlo.

Contenido en alcohol: cada vial contiene 6 g de etanol, que puede ser perjudicial para pacientes con problemas de alcoholismo, así como en mujeres lactantes y en grupos de alto riesgo (enfermos hepáticos, epilepsia). El etanol también puede alterar el efecto de otros medicamentos.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la anidulafungina, a alguno de los excipientes o a otras equinocandinas; pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (es uno de los excipientes).

### Interacciones<sup>6,8,10</sup>

Anidulafungina no actúa como sustrato, inductor ni inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Por consiguiente, es improbable que con este fármaco se produzcan interacciones medicamentosas mediadas por CYP450. Se han realizado estudios específicos de interacción de anidulafungina con otros medicamentos susceptibles de ser administrados de forma concomitante, ciclosporina, tacrolimus, voriconazol, anfotericina B o rifampicina, y en ningún caso se recomienda ajuste de dosis de anidulafungina, ni de los otros medicamentos.

Sin embargo, no puede excluirse el riesgo de interacciones farmacodinámicas con los medicamentos que producen hipopotasemia o con aquellos que interaccionen con el etanol.

**COSTE DEL TRATAMIENTO<sup>11</sup>**

El coste del tratamiento completo es muy variable pues depende de la respuesta clínica y microbiológica del paciente.

| <b>Coste del tratamiento / paciente de las diversas alternativas<sup>a, b, c</sup></b> |  |  |  |   |  |
|--|--|--|--|---|--|
|  | <b>Anidulafungina</b><br>(vial 100 mg)                       | <b>Caspofungina</b><br>(viales 70 y 50 mg)                 | <b>Fluconazol</b><br>(vial 400 mg)                           | <b>Voriconazol</b><br>(vial 200 mg)                                     | <b>Anfoter. B liposom.</b><br>(vial 50 mg) |
| Precio unitario<br>(PVL + IVA)   | 416 €  | 70 mg: 593,6 €<br>50 mg: 466,7 €                           | 15,6 €   | 138,6 €   | 135,2 €                                    |
| Posología  | D <sub>o</sub> : 200 mg día 1<br>D <sub>m</sub> : 100 mg/día | D <sub>o</sub> : 70 mg día 1<br>D <sub>m</sub> : 50 mg/día | D <sub>o</sub> : 800 mg día 1<br>D <sub>m</sub> : 400 mg/día | D <sub>o</sub> : 6 mg/Kg c/12 h día 1<br>D <sub>m</sub> : 4mg/Kg c/12 h | 3 – 5 mg/Kg/día                            |
| Coste / día <sup>d</sup>   | 416 €  | 466,7 €  | 15,6 €   | 415,8 €   | 540,8 – 811,2 €                            |
| Coste / tto (14 días)  | 6.240 €  | 6.661 €  | 234 €  | 5.960 €   | 7.571 – 11.357 €                           |
| <b>Coste incremental<br/>respecto al tto de<br/>referencia</b>                         | <b>+ 6.006 €</b>   | <b>+ 6.427 €</b>   | <b>Referencia</b>  | <b>+ 5.726 €</b>  | <b>+ 7.337 – 11.123 €</b>                  |

a: se elige 14 días de tratamiento, porque es la duración mínima que aparece en las fichas técnicas de anidulafungina y caspofungina, así como en IDSA Guidelines 2004 (Infectious Diseases Society of America) y en el estudio pivotal (Reboli AC et al).

b: la dosis de fluconazol es la utilizada en el estudio pivotal.

c: cálculos de dosis para un paciente de 60 Kg (voriconazol y anfotericina B liposomal).

d: calculado según la dosis de mantenimiento (D<sub>m</sub>).

D<sub>o</sub>: dosis de carga.

No se conocen estudios farmacoeconómicos publicados hasta la fecha. En el informe de evaluación de la anidulafungina del Scottish Medicines Consortium, se presentan datos de un análisis farmacoeconómico de minimización de costes presentado por el laboratorio; los resultados de dicho análisis mostrarían las ventajas económicas de la anidulafungina respecto a caspofungina y anfotericina B liposomal, no así frente a fluconazol, voriconazol y anfotericina B convencional. El Servicio Escocés de Salud (NHS Scotland) acepta el uso restringido de anidulafungina en pacientes que no toleren fluconazol o que tengan candidiasis invasiva resistente a fluconazol<sup>11</sup>.

**CONCLUSIONES**<sup>2,3,5,10,12,13</sup>

— **Con los datos actuales, no existe justificación para abandonar fluconazol como tratamiento de 1ª línea en la mayoría de los pacientes con candidiasis invasiva, dada su eficacia, seguridad y coste.**

— No existen ensayos clínicos comparativos de anidulafungina frente a caspofungina aunque, por comparación indirecta, su eficacia y seguridad parecen muy similares en pacientes no neutropénicos con candidiasis invasiva<sup>13</sup>.

— Son ventajas de caspofungina el hecho de estar indicada también en pacientes neutropénicos así como en aspergilosis invasiva, a diferencia de anidulafungina.

— Entre las principales diferencias a favor de anidulafungina (con respecto a caspofungina) está su teórico mejor perfil de interacciones (particularmente con ciclosporina y tacrolimus), y el no precisar ajustes de dosis en insuficiencia hepática grave.

— El coste del tratamiento con anidulafungina es muy parecido al de caspofungina, y muy superior al de fluconazol.

— **El uso de anidulafungina debería ser restringido al tratamiento de pacientes adultos, no neutropénicos, con candidiasis invasiva, y con alto riesgo de resistencia a fluconazol que además:**

- **presenten insuficiencia hepática grave y/o**
- **reciban tratamiento con inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus).**

---

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

---

**MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO**

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- José Manuel Agud Aparicio.</li> <li>- Iñigo Aizpurua Imaz.</li> <li>- Pedro Aranegi Lasuen.</li> <li>- M<sup>a</sup> José Arrizabalaga Arrizabalo.</li> <li>- M<sup>a</sup> Victoria Egurbide Arberas.</li> <li>- Julia Fernández Uría.</li> <li>- Francisco Javier González Mielgo.</li> <li>- Olatz Ibarra Barrueta.</li> <li>- Rafael Ilardia Lorentzen.</li> <li>- Carlos Martínez Martínez.</li> <li>- Isabel Porrás Arregui.</li> <li>- M<sup>a</sup> Luisa Vilella Ciriza.</li> </ul> |
|---|

Miembros consultores:

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- José Miguel Montejo Baranda</li> <li>- Mikel Aldamiz-Echebarria San Sebastián</li> </ul> |
|---|

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- [http://www.whooc.no/atcddd/new\\_atc\\_ddd.html](http://www.whooc.no/atcddd/new_atc_ddd.html)
- 2.- Anidulafungina: Actualización microbiológica y clínica. *Drugs of Today*. 2008; 44 (supl 2).
- 3.- Barberán J, Mensa J, Fariñas C, Ilenares 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.
- 4.- Anidulafungin for invasive candidiasis and candidaemia. National Horizon Scanning Centre 2006 (December): 1-6.
- 5.- 2008 American Society of Infectious Diseases (IDSA) Guidelines for invasive candidiasis.
- 6.- Ficha técnica ECALTA®. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ecalta/H-788-PI-es.pdf>
- 7.- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D et al. (Anidulafungin Study Group). Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007; 356 (24): 2472-82.
- 8.- European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for anidulafungin. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ecalta/H-788-en6.pdf>
- 9.- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. (Version 1.2008): 1-103
- 10.- Anidulafungine. *Rev Prescrire*. 2008; 28(299): 652
- 11.- Anidulafungin 100 mg powder and solvent for concentrate for solution (Ecalta). Scottish Medicines Consortium **10 October 2008** (465/08): 1-7. **Published 10 November 2008**.
- 12.- Antifungal drugs: Treatment guidelines. *Med Lett Ther*. 2008; 6(65): 1-10
- 13.- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes Colombo A, Thompson-Moya L, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002; 347(25): 2020-9

Otra bibliografía de interés:

- Krause DS, Reinhardt J, Vázquez JA, Reboli A, Goldstein BP, Wible M, Henkel T. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(6): 2021-24
- Pfaller MA, Diekema DJ, Boyken L, Messer SA, Tendolkar S, Hollis RJ, Goldstein BP. Effectiveness of anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(11): 4795-97
- Anidulafungin (*Eraxis*) for *Candida* infections. *Med Lett Ther*. 2006; 48(1235): 43-44

ANEXO 1.- ENSAYOS CLÍNICOS

| Referencia   | Tipo de estudio y objetivo   | Población (N, características)   | Pauta de tratamiento / seguimiento  | Variables de medida  | Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)   | Calidad del estudio (Escala Jadad)  |
|--|--|--|---|--|--|---|
| <p>Reboli AC et al (N Engl J Med 2007; 356: 2472-82).</p> <p>Período de realización: de marzo 2003 a octubre 2004</p> <p>Financiado por Vicuron (adquirido por Pfizer en 2005)</p> | <p>EC fase III, doble ciego, multinacional, multicéntrico (47 centros), aleatorizado, comparativo de ANI vs FLU.</p> <p>Estratificado según APACHE II (<math>\leq 20</math> ó <math>&gt; 20</math>) y recuento de neutrófilos <math>\leq 500</math> ó <math>&gt; 500</math> / mm<sup>3</sup>.</p> <p>Aleatorización 1:1 dentro de cada bloque.</p> <p>Estudio de no inferioridad (aunque con un análisis estadístico de 2 pasos pre-especificado: no inferioridad seguida de superioridad).</p> <p><b>Objetivo:</b><br/>Determinar la eficacia y seguridad de ANI vs FLU en el tto de pacientes con candidemia y/o candidiasis invasiva.</p> | <p>261 pac. incluidos; de ellos, 256 pac. en la población por intención de tratar (ITT); de ellos, <b>245 pac. (N)</b> en la población por intención de tratar modificada (MITT).</p> <p>Edad: 16 – 91 años.</p> <p><b>Criterios de inclusión</b><br/>Pacientes con candidemia y/o candidiasis invasiva en las 96 horas previas a la inclusión.</p> <p><b>Criterios de exclusión</b><br/>- Tto antifúngico sistémico previo de más de 48 h.<br/>- Profilaxis con azoles de más de 7 días en los 30 días previos a la inclusión.<br/>- Infección refractaria por <i>Candida</i> spp o por <i>C. krusei</i><br/>- Endocarditis, meningitis, osteomielitis, por <i>Candida</i>.<br/>- Elevación de los enzimas hepáticos.</p> | <p>ANI (n=127): 200 mg IV día 1 seguido de 100 mg/día.</p> <p>FLU (n=118): 800 mg IV día 1 seguido de 400 mg/día.</p> <p>Todos los pacientes podían recibir FLU oral (400 mg/día) tras un mínimo de 10 días de tto IV si: no fiebre en las últimas 24 h; tolerabilidad oral; cultivos (-) para <i>Candida</i> spp. y si había mejoría clínica.</p> <p>La duración media del tto IV era de 13,5 días (ANI) y 12,1 (FLU).</p> <p>El 26% (33/127) del grupo de ANI y el 28% (33/118) de FLU continuaron tto con fluconazol oral.</p> <p>La exposición media a medicamentos del estudio fue de 15 días para ANI y 14 en el grupo de FLU (rango: 14 a 42 días) y al menos durante 14 días tras cultivos (-) y mejoría clínica.</p> <p><b>Seguimiento:</b> al inicio del tto, durante este, y tras finalizar el tto IV los pacientes eran valorados (signos, síntomas y valores de laboratorio) y también al finalizar el tto oral y a las 2 y 6 semanas de finalizar la terapia antifúngica.</p> <p><b>Pérdidas:</b> por violaciones del protocolo, retirada del estudio o por suspensión del tto fueron 28/127 (22%) en grupo de ANI vs 34/118 (29%) en grupo de FLU los pacientes que eran excluidos del análisis de eficacia al final del tto IV. El % de pacientes que abandonaron el estudio antes de la 6ª semana post-tto fue del 28% en el grupo de ANI y el 36% en el de FLU.</p> | <p><b>Variable principal</b><br/>•Respuesta global favorable (clínica y microbiológica) al final del tto IV.</p> <p><b>Variables secundarias</b><br/>•Respuesta global al final de todo el tto (IV + Oral).<br/>•Respuesta global a las 2 semanas post-tto.<br/>•Respuesta global a las 6 semanas post-tto.</p> <p><b>Límite de no inferioridad: - 20 %</b><br/>(límite inferior del IC 95 % de la diferencia entre ANI y FLU &gt; 20 %)</p> <p><b>Criterio de superioridad: 0 %</b><br/>(límite inferior del IC 95 % de la diferencia entre ANI y FLU &gt; 0)</p> | <p>• 75,6% con ANI vs 60,2% con FLU. RAR % (IC 95%): 15,4 (3,9 a 27) (*).</p> <p>• 74% con ANI vs 56,8% con FLU. RAR% (IC 95%): 17,2 (5,5 a 29).</p> <p>• 64,6% con ANI vs 49,2% con FLU. RAR% (IC 95%): 15,4 (3,1 a 27,7).</p> <p>• 55,9% con ANI vs 44,1% con FLU. RAR% (IC 95%): 11,8 (-0,6 a 24,3).</p> <p>(*). En un análisis posterior sobre la población, en la que se evaluó la eficacia primaria si se retiraba del análisis a pacientes cuya respuesta global era indeterminada, los resultados para la respuesta global al final del tto IV fueron: 96/109 (88,1 %) para ANI vs 71/95 (74,7 %) para FLU <math>\Rightarrow</math> RAR%: 13,4 % (IC 95 %: 2,6 a 23,9). En un análisis separado hecho por Pfizer a requerimiento de la EMEA, y usando una definición revisada de "éxito del tto" (los pacientes que cumplían la definición de mejoría eran considerados como fallos de tto), los resultados fueron consistentes con la conclusión inicial de no inferioridad de ANI vs FLU: 67,7 % vs 57,6 % <math>\Rightarrow</math> RAR%: 10,09 (IC 95 %: -1,98 a 22,1).</p> | <p>Aleatorización: 1<br/>Doble ciego: 1<br/>Pérdidas: 1<br/>Aleatorización apropiada: 1<br/>Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 4 puntos</p> |

ANI: anidulafungina; FLU: fluconazol; ITT (población por intención de tratar): todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de ANI o FLU.

MITT (población por intención de tratar modificada): todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de ANI o FLU, y tenían un cultivo positivo para alguna especie de *Candida* en las 96 h. previas al estudio.

RAR: reducción absoluta de riesgo.

Respuesta global: respuesta clínica + respuesta microbiológica; Respuesta clínica: resolución de signos y síntomas de candidiasis invasiva + no necesidad de tto adicional antifúngico sistémico.

Respuesta microbiológica: erradicación de las especies de *Candida* presentes al inicio del tto (se pudo hacer cultivo) o erradicación presumible (no cultivo en paciente con respuesta clínica positiva).