

ANIDULAFUNGINA en candidiasis invasiva

Informe para el Comité de Actualización de la
Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
25/6/2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Anidulafungina

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes adultos no neutropénicos.

Autores / Revisores: Roberto Marín / Javier Bautista. Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica. Ha sido revisado antes de su publicación por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales) y un representante de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: ninguno

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: Anidulafungina

Nombre comercial: Ecalta®

Laboratorio: Pfizer

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Vía de registro: Centralizado (EMEA)

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 100 mg polvo + disolvente	1	659898	400 EU

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Anidulafungina es una equinocandina semisintética, un lipopéptido obtenido a partir de un producto de fermentación de *Aspergillus nidulans*. Anidulafungina inhibe selectivamente la 1,3- β -D glucanosintetasa, una enzima presente en las células fúngicas, pero no en las células de mamíferos. El resultado es la inhibición de la formación del 1,3- β -D glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica. Anidulafungina ha demostrado actividad fungicida frente a especies de *Candida* y actividad frente a las regiones de crecimiento celular activo de la hifa de *Aspergillus fumigatus*.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

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

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

FDA: Candidemia y otras formas de infecciones por *Candida* (intra-abdominal absceso y peritonitis). ERAXIS no ha sido estudiado en endocarditis, osteomielitis, y meningitis por

Candida, y no ha sido estudiado en un número suficiente de pacientes neutropénicos para determinar la eficacia en este grupo.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Dosis de carga única de 200 mg en el Día 1, y posteriormente una dosis diaria de 100 mg. La duración del tratamiento se establecerá en función de la respuesta clínica del paciente. En general, el tratamiento antifúngico debe continuarse por lo menos durante 14 días después del último cultivo positivo.

ANIDULAFUNGINA debe ser reconstituido con el disolvente hasta una concentración de 3,33 mg/ml y, posteriormente, se debe diluir hasta una concentración de 0,36 mg/ml antes de su uso, según las instrucciones que se incluyen en ficha técnica. Se recomienda administrar ANIDULAFUNGINA sin superar una velocidad de perfusión de 1,1 mg/minuto (equivalente a 3,0 ml/minuto). Son poco frecuentes las reacciones adversas asociadas con la perfusión cuando la velocidad de perfusión de anidulafungina no excede de 1,1 mg/minuto. No se debe administrar ANIDULAFUNGINA en forma de bolus.

Duración del tratamiento: No existen datos suficientes que avalen el uso de la dosis de 100 mg durante más de 35 días.

4.4 Farmacocinética.

Baja variabilidad interindividual en la exposición sistémica (coeficiente de variación de ~25%). Alcanza estado estacionario al día siguiente de administrar la dosis de carga. Rápida semivida de distribución (0,5-1 h) y volumen de distribución de 30-50 l. Se une extensamente (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas. No se conoce si anidulafungina penetra en el líquido cefalorraquídeo y/o a través de la barrera hematoencefálica.

No se ha observado metabolismo hepático de anidulafungina. Anidulafungina no es ni sustrato, ni inductor o inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citocromo P450. Es poco probable que anidulafungina tenga efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo de fármacos que se metabolizan por las isoenzimas del citocromo P450.

El aclaramiento de anidulafungina es de alrededor de 1 l/h. Anidulafungina tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 24 horas. Muestra una farmacocinética lineal en un amplio rango de dosis únicas diarias (15-130 mg).

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el mercado

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Anidulafungina	Caspofungina
Presentación	Vial 100 mg polvo	Vial 70 mg polvo Vial 50 mg polvo
Posología	Dosis de carga: 200 mg Dosis mantenimiento: 100 mg	Dosis de carga: 70 mg Dosis mantenimiento: 50 mg

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

Reboli AC et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2007 Jun 14;356(24):2472-82

5.2. Resultados de los ensayos clínicos.

Tabla .1 Reboli AC et al. Anidulafungina vs Fluconazol en candidiasis invasiva

Nº de pacientes: 245

Diseño: aleatorizado, doble ciego de no-inferioridad.

Criterios de inclusión:

Candidemia u otra forma de candidiasis invasiva en las 96 h previas al reclutamiento.

Fiebre, hipotensión, signos, síntomas y/o hallazgos radiológicos de candidiasis (mínimo 1).

Criterios de exclusión:

Más de 48 h de tratamiento antifúngico sistémico para el episodio actual.

Profilaxis con azoles > 1 semana en el mes previo al reclutamiento.

Infección por *Candida* refractaria o infección por *C. Krusei*

Elevación de enzimas hepáticas, endocarditis, osteomielitis o meningitis por *Candida*

Tipo de análisis: ITT (MITT)

Delta (criterio no inferioridad): - 20%

Characteristic	Anidulafungin Group (N = 127)	Fluconazole Group (N = 118)	P Value
Duration of exposure to oral fluconazole — days			
Mean (median)	9.2 (7)	7.97 (5)	0.46
Range	1–32	2–33	
Total (intravenous and oral) exposure to study drug — days			
Mean (median)	15.9 (15)	14.4 (14)	0.12
Range	1–43	1–42	
Baseline candida pathogen — no. (%)			
<i>Candida albicans</i>	81 (64)	70 (59)	0.51
<i>C. glabrata</i>	20 (16)	30 (25)	0.08
<i>C. parapsilosis</i>	13 (10)	16 (14)	0.44
<i>C. tropicalis</i>	15 (12)	11 (9)	0.54
Other candida species	6 (5)	3 (3)	0.50

Resultados eficacia

Variable evaluada en el estudio	ANIDULAFUNGINA N = 127	FLUCONAZOL N = 118	RAR (IC95%)	P
% global de respuesta (Fin tratamiento IV)	75.6	60.2	15.4 (3.9 a 27.0)	<0.01
% global de respuesta (6 semanas post-tto)	55.9	44.1	11.8 (-0.6 a 24.3)	NS
% global de respuesta (<i>Candida albicans</i>)	81.1	61.4	18.7 (7.3 a 29.5)	0.02
% global de respuesta (<i>Candida glabrata</i>)	56.3	50.0	6.3 (-6.6 a 18.4)	NS

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	ANIDULAFUNGINA N = 127	FLUCONAZOL N = 118	RAR (IC 95%)	P
Tasa efectos adversos relacionados con el tratamiento	24.4% (32)	26.4% (33)	-1.9 % (-12.8 a 9.0)	NS

Validez y utilidad prácticas

Validez interna:

El margen de no-inferioridad (-20%) es similar al utilizado en otros ensayos de comparación de antifúngicos. La variable utilizada (la tasa de respuesta global al finalizar el tto IV) no parece la más adecuada; hubiera sido más recomendable analizar la respuesta al finalizar por completo el tratamiento antifúngico.

El tratamiento IV tuvo una duración sensiblemente superior en el gupo de Anidulafungina que en el de fluconazol (Mediana: 14 d vs 11 d); en el caso del tratamiento oral se observó lo contrario (Mediana: 3 d vs 1 d). Puesto que la variable principal del estudio es la tasa de respuesta global al finalizar el tto IV, este hecho pudo favorecer al grupo que recibió un tto más prolongado (Anidulafungina).

Se detectaron diferencias (no significativas estadísticamente), en las características basales de los pacientes. En el grupo de Fluconazol existía una mayor proporción de pacientes diabéticos (35 % vs 25 % en Anidulafungina) y de pacientes con tratamiento inmunosupresor (23 % vs 14 % en Anidulafungina). Este desequilibrio se analizó en un análisis multivariante; las diferencias seguían siendo significativas aunque se redujo la magnitud.

En el propio ensayo se discute la posibilidad de que exista un posible "efecto de centro". Se analizan los resultados excluyendo los pacientes procedentes de centros que reclutaron >10% de la población ITT (1 centro = 25 pac). Al realizar el análisis se obtiene una RAR de 12.1% (IC95%: -1.1 a 25.3%); se mantiene la no inferioridad pero la diferencia entre ambos grupos deja de ser significativa.

Aplicabilidad del ensayo

Las características de los pacientes son bastante similares a los de otros ensayos clínicos con equinocandinas en el tratamiento de la candidiasis invasiva.

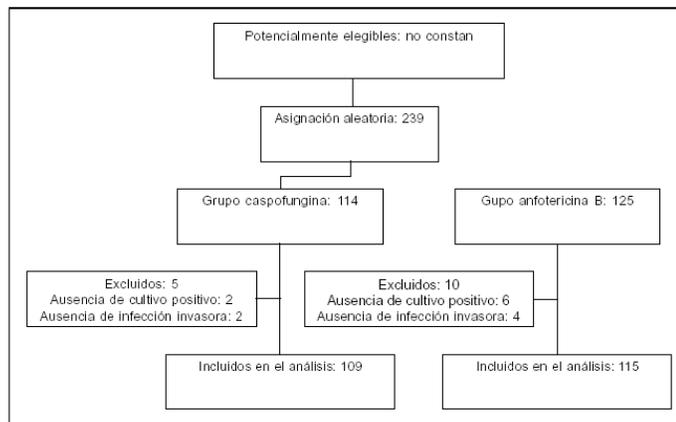
La única diferencia remarcable es el bajo % de pacientes con neutropenia (2-3%) que hace que los resultados obtenidos no sean extrapolables a este subgrupo (indicación no aprobada).

Tabla 1. Respuesta global favorable en la población MITT : variable principal y secundarias			
	Anidulafungina	Fluconazol	Diferencia entre grupos ^a (IC 95%)
Final del Tratamiento IV (1º variable)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9, 27,0)
Sólo candidemia	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5; 26,9)
Otras localizaciones estériles ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Líquido peritoneal/absceso IA ^c	6/8	5/8	
Otros	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Especies no- <i>albicans</i> ^d	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Puntuación Apache II ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Puntuación Apache II > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
No-neutropénicos (ANC, células/mm ³ >500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Neutropénicos (ANC, células/mm ³ ≤500)	2/3	2/4	-
Otras variables			
Final de Todo el Tratamiento	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9; 31,6) ^e
Seguimiento en la semana 2	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4; 30,4) ^e
Seguimiento en la semana 6	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4; 27,0) ^e

Resultados Caspofungina vs Anfotericina B (Mora-Duarte J et al.)

Tabla 1. Características generales

	Grupo caspofungina (n = 109)	Grupo anfotericina B (n = 115)
Edad, años (media)	56	55
Sexo, varones (%)	51	60
APACHE II > 20 (%)	19	20
Neutropenia (%)	13	9
Enfermedades concomitantes (%)		
Diabetes mellitus	23	18
Leucemia o linfoma	15	11
Insuficiencia renal aguda	21	26
Infección por VIH	4	3
Factor de riesgo de candidiasis invasora (%)		
Empleo de antibióticos	83	89
Catéter venoso central	73	78
Cirugía	50	50
Nutrición parenteral	36	48
Cáncer	28	33
Tratamiento inmunodepresor	26	16
Trasplante	5	1
Localización de la infección (%)		
Hemocultivo	83	79
Líquido peritoneal	7	7
Especie aislada (%)		
<i>C. albicans</i>	36	54
<i>C. parapsilosis</i>	20	18
<i>C. tropicalis</i>	20	13
<i>C. glabrata</i>	13	9
<i>C. krusei</i>	4	1
Otra especie	5	1
Múltiples	3	4
Tratamiento antifúngico previo > 1 día (%)	16	20



El ensayo de caspofungina frente a anfotericina B únicamente nos permite realizar una comparación indirecta con Anidulafungina. La variable principal de respuesta tras finalizar tratamiento IV es la misma y los resultados para ambas equinocandinas son similares (73% Caspo vs 75.6% Anidulafungina). Las características basales de los pacientes (a excepción de la neutropenia) en cuanto a espectro de *Candida*, frecuencia de especies no-*albicans*, población con APACHEII < 20 y localización de la infección no muestra desequilibrios entre ambos ensayos.

Resultados Fluconazol vs Anfotericina B

Tenemos al menos 2 ensayos clínicos aleatorizados y 2 grandes estudios observacionales que han demostrado que fluconazol (400 mg/día) y anfotericina B deoxicolato (0.5-0.6 mg/kg/d) son igualmente efectivas como tratamiento de la candidemia (ver bibliografía). Ambos tratamientos siguen siendo recomendados como tratamiento de 1ª línea por las guías de práctica clínica de referencia (IDSA 2004).

Por tanto, aunque anidulafungina y caspofungina no han sido comparadas directamente se han ensayado frente a tratamientos equivalentes desde un punto de vista de eficacia clínica. Esto constituye un nivel de evidencia mínimo aunque suficiente para establecer equivalencia terapéutica.

5.3 Evaluación de fuentes secundarias.

-Guías de Práctica clínica: en 2008 se publicará la actualización de la guía de la IDSA para el tratamiento de la candidiasis invasiva. Las primeras informaciones apuntan a que las diferentes equinocandinas se considerarán probablemente alternativas igualmente eficaces en el tratamiento de 1ª línea de la candidiasis invasiva junto con el fluconazol; mientras que la anfotericina se verá desplazada a una línea posterior.

-Opiniones de expertos: hasta el momento no se han detectado diferencias relevantes entre las diferentes equinocandinas en cuanto a espectro de actividad antifúngica, farmacocinética, interacciones o perfil de seguridad. Es poco probable que surjan ventajas importantes o que se realicen ensayos "head-to-head" en monoterapia. Por tanto, con los datos actuales las diferentes equinocandinas deberían considerarse equivalentes terapéuticos (Sobel JD et al).

Respecto a otros antifúngicos, las equinocandinas únicamente han demostrado no-inferioridad en cuanto a eficacia en los diferentes ensayos llevados a cabo en pacientes con candidiasis invasiva (Anfotericina B vs Caspofungina; Fluconazol vs Anidulafungina; Micafungina vs

Casopfungina). Por ello, en la mayoría de los casos se consideran las 3 clases de antifúngicos disponibles como alternativas válidas de 1ª línea que serán seleccionados en función de su perfil de seguridad, toxicidad y coste (Sobel JD et al).

Existen numerosas revisiones NO sistemáticas que apoyan este posicionamiento de Anidulafungina dentro de las equinocandinas y del tratamiento antifúngico en general.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Durante el ensayo pivotal ICC se notificaron reacciones adversas relacionadas con la perfusión de anidulafungina. Éstas incluyeron rubor/sofocos (2,3%), prurito (2,3%), erupción (1,5%), y urticaria (0,8%). Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que ocurrieron en \geq 1% de los pacientes durante el ensayo pivotal incluyeron hipopotasemia (3,1%), diarrea (3,1%), elevación del ALT (2,3%), enzimas hepáticas elevadas (1,5%), fosfatasa alcalina sérica elevada (1,5%) y bilirrubina sérica elevada (1,5%).

Tabla 2. Mortalidad		
	Anidulafungina	Fluconazol
Mortalidad global en el ensayo	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Mortalidad durante administración del tratamiento en estudio	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Mortalidad atribuida a la infección por <i>Candida</i>	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

6.2 Precauciones de empleo en casos especiales,

Insuficiencia hepática y renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, ni siquiera en pacientes sometidos a diálisis. ANIDULAFUNGINA puede ser administrado con independencia del momento en el que se realice la hemodiálisis.

Otras poblaciones especiales: No se requiere ajuste de dosis en pacientes adultos en función del de sexo, peso, raza, por ser VIH positivo ni en la población geriátrica.

Contenido de alcohol: este medicamento contiene un 24 % de etanol (alcohol) en volumen. Esto equivale a un contenido de 6 g de etanol en la dosis de mantenimiento de 100 mg (administrada durante un periodo de 1,5 horas) y de 12 g de etanol en la dosis de carga de 200 mg (administrada durante un periodo de 3 horas). El etanol puede ser perjudicial para pacientes con problemas de alcoholismo. Se debe tener en cuenta el contenido de alcohol en mujeres embarazadas o que estén dando el pecho, en niños y en grupos de alto riesgo como los que padecen enfermedad hepática o epilepsia.

Interacciones: Anidulafungina no es ni sustrato, ni inductor, ni inhibidor clínicamente relevante, de ninguna isoenzima del citocromo P450. Cabe señalar que los estudios *in vitro* no excluyen completamente posibles interacciones *in vivo*.

Se realizaron estudios de interacción de anidulafungina con otros medicamentos susceptibles de ser administrados de forma concomitante. No se recomienda ningún ajuste de dosis cuando se administra anidulafungina de forma concomitante con ciclosporina, voriconazol o tacrolimus, ni tampoco se recomienda ajuste de la dosis de anidulafungina cuando se coadministra con anfotericina B o rifampicina.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Anidulafungina 100 mg	Fluconazol 400 mg	Caspofungina 50 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	416 €	1.9 €	466 €
Posología	200 mg + 100 mg/24h	800 mg + 400 mg/24h	70 mg + 50 mg/24h
Coste día	416 €	1.9 €	466 €
Coste tratamiento completo 14 días	6240 €	28.5 €	6660 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	6210 €	referencia	6630 €

7.2.-Coste Eficacia Incremental (CEI).

Al mostrarse únicamente la no-inferioridad de Anidulafungina respecto a Fluconazol, no procede realizar el cálculo de CEI. Igualmente al comparar de forma indirecta con Caspofungina, se obtienen resultados que apuntan a su equivalencia terapéutica. No se han localizado estudios farmacoeconómicos publicados hasta el momento

7.3 Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual.

Si consideramos que durante un año serán tratados un total de 50 pacientes con el nuevo fármaco, el coste anual adicional para el hospital será superior a 300.000 euros si sustituye a Fluconazol; en cambio si sustituye a Caspofungina supondría un ahorro potencial de 21.000 euros.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de atención primaria.

No procede

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Anidulafungina se mostró no inferior a fluconazol en el ensayo de Reboli et al., llevado a cabo en pacientes con candidiasis invasiva. Presenta un perfil de seguridad similar a Fluconazol. La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta global (clínica y microbiológica) al final del tratamiento IV. Se excluyeron los pacientes con alta probabilidad de resistencia a fluconazol.

Las principales limitaciones del estudio en cuanto a su validez externa son la escasa participación de pacientes neutropénicos (no aprobado) y el alto % de pacientes que presentaban únicamente candidemia (89%), por lo que la información en caso de candidiasis visceral es limitada. No existe un criterio universalmente aceptado que permita afirmar la superioridad de un nuevo tratamiento tras realizar un Ensayo Clínico con diseño de no-inferioridad, aunque las diferencias obtenidas sean significativas (límite inferior IC95% de la RAR > 0). En este caso concreto además esta diferencia significativa se anula a las 6 semanas de finalizar el tratamiento y pudo estar influenciada por los factores comentados en el apartado de validez interna (efecto de centro, diabetes mellitus, tratamiento inmunosupresor, duración del tto IV...).

Respecto a Caspofungina, únicamente podemos realizar una comparación indirecta entre los ensayos disponible. La eficacia obtenida es muy similar y el perfil de pacientes tratados es comparable. Únicamente existen diferencias marginales en cuanto a interacciones (Caspofungina con tacrólimus y ciclosporina puede interaccionar de forma significativa aunque no está indicada), precauciones (Anidulafungina presenta un contenido de etanol que requiere precaución en pacientes de riesgo; p.ej. epilépticos) y perfil farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática.

En situaciones de transplante no existen datos sobre mejora en los parámetros clínicos de anidulafungina sobre caspofungina.

El coste de tratamiento con Anidulafungina es similar al de Caspofungina y muy superior al de fluconazol.

De acuerdo con los resultados obtenidos no existe ninguna justificación para abandonar fluconazol como tratamiento de primera línea en la candidiasis invasiva dada su seguridad, su eficacia global y su coste. Los subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con equinocandinas son aquellos con alto riesgo de resistencia a fluconazol (tto. previo o actual con azoles sin respuesta) y pacientes graves que presenten inestabilidad hemodinámica.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Propuesta:

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por el Comité: Junio 2008

- Decisión adoptada por el Comité: **C-2. “El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión. Por tanto se incluye en la guía como equivalente terapéutico a las opciones existentes, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento publico de adquisiciones”.**

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

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1-EPAR Anidulafungina®. EMEA.
- 2-Label information Eraxis®. FDA
- 3-Reboli AC et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007 Jun 14;356(24):2472-82.
- 4-Sobel JD et al. Echinocandins-first-choice or first-line therapy for invasive candidiasis? *N Engl J Med.* 2007 Jun 14;356(24):2525-6
- 5-Nir-Paz R, Moses AE. Anidulafungin and fluconazole for candidiasis. *N Engl J Med.* 2007 Sep 27;357(13):1347-8; author reply 1348
- 6-Pappas PG et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004 Jan 15;38(2):161-89
- 7-EPAR Cancidas®. EMEA.
- 8-Mora-Duarte J et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002 Dec 19;347(25):2020-9
- 9-Pappas PG et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007 Oct 1;45(7):883-93. 2007
- 10-Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 331:1325–30.
- 11-Phillips P, Shafran S, Garber G, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 337–45.
- 12-Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O , Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998; 104: 238–45.
- 13-Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995; 155:2429–35.
- 14-Eschenauer G et al. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(1):71-97.

ANEXO I

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe:

- **Roberto Marín Gil**
- **Javier Bautista Paloma**

declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento.

25-06-08
