

Anidulafungina

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llàtzer)

Fecha 26/01/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Anidulafungina

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de candidiasis invasora de paciente graves/críticos con comorbilidades: inmunosupresión, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, obesidad, etc

Autores/Revisores: Mónica Sanz / Comisión de Infección Hospitalaria, Profilaxis y Política Antibiótica

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Marcio Borges Sa Servicio Medicina Intensiva

Fecha recepción de la solicitud: 03/06/2008.

Petición a título: Presidente de la Comisión de Infección Hospitalaria, Profilaxis y Política Antibiótica.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Anidulafungina, **Comercial:** ECALTA (100mg vial + disolvente) Pfizer Inc

Grupo terapéutico. Otros antimicóticos de uso sistémico Código ATC: JO2AX06

Vía de administración: IV **Tipo de dispensación:** H **Vía de registro:** Centralizado EMEA

Excipientes de declaración obligatoria: Etanol (6 g/vial) y fructosa (102.5mg/vial).

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Anidulafungina es una equinocandina semisintética, obtenida a partir de *Aspergillus nidulans*. Inhibe selectivamente la 1,3-beta-D-glucanosintetasa, 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*, (CMI mayor que para azles), *tropicalis* y *C. krusei*.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas:

AEMyPS, 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).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

- **Administración:** perfusión intravenosa intermitente.
- **Posología:** 200mg 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.

- **Forma de preparación:**

Reconstitución: disolvente (etanol anhidro al 20% (w/w) en agua para preparación inyectables). Concentración 3.33mg/ml. El tiempo para reconstitución puede ser de hasta 5 minutos. Estabilidad: 24h

Dilución y Perfusión:

Soluciones compatibles: suero fisiológico y suero glucosado 5% para obtener una concentración de 0.36 mg/ml.

Dosis	Viales	V reconstituido	V perfusión	Vt	C perfusión	Vel perfusión
100 mg	1	30 ml	250ml	280	0.36mg/ml	3ml/min
200 mg	2	60 ml	500 ml	560	0.36mg/ml	3ml/min

V: volumen, C: concentración, Vel: velocidad, Vt: volumen total para perfusión

4.4 Farmacocinética.

Baja variabilidad interindividual en la exposición sistémica. Farmacocinética lineal a dosis usuales.

El tiempo para alcanzar el estado estacionario es de aproximadamente 24h, una elevada unión a proteínas plasmáticas (>99%). No se conoce si penetra en el líquido cefalorraquídeo y/o a través de la barrera hematoencefálica.

No se ha observado metabolismo hepático. No es ni sustrato ni inductor o inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citocromo P450.

La semivida de eliminación es de 24 horas. Experimenta una lenta degradación química siendo eliminado principalmente por excreción biliar.

5. - EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

Resultados del ensayo clínico pivotal

Anidulafungin versus fluconazol for invasive candidiasis. A. C. Rebolí and Others

- Diseño: aleatorizado, doble ciego de no inferioridad. Fase III, multicéntrico
- Tratamiento grupo activo: anidulafungina intravenosa 200mg 1ºdía y 200mg/24 sucesivos
- Tratamiento grupo control fluconazol intravenoso 800mg 1ºdía seguidos 400mg/ sucesivos
- Duración (14-42 días)

Participantes: 261

Criterios de inclusión: candidemia u otra forma de candidiasis invasiva en las 96 horas previas al reclutamiento. Al menos uno de lo siguiente: fiebre, hipotensión, signos, síntomas y/o hallazgos radiológicos de candidiasis.

Criterios de exclusión: tratamiento antifúngico más de 48h o tratamiento profiláctico de más de una semana en los 30 días previos.

Candidiasis refractaria

Elevación enzimas hepáticos,

Infección por candida krusei

Osteomielitis, meningitis o endocarditis por cándida.

Análisis Estadístico: ITT, microITT.

Se diseñó un estudio de no inferioridad definiendo un delta (criterio de no inferioridad) del 20%. En un segundo paso, se realizó un test de superioridad.

Tabla 1.

	Total	Anidulafungina (%)	Fluconazol (%)
Aleatorizados	261	132	129
ITT	256	131	125
Micro ITT	245	127	118
Eficacia evaluable		78.6%	72.8%
Fin tratamiento iv		74.0%	71.2%
Total 6sem seguimiento	174	94(71.8)	80(64.0)
APACHE II>20	46	26 (21)	20 (17)
Neutrofilos <500	7	3(2)	4(3)
Candidemia únicamente	219	116(91)	103(87)
Duración tratamiento iv, Mediana (rango)		14 (1-33)	11 (1-37)
Duración total		15.9(15) (1-32)	14.4 (14) (1-42)
C.albicans		81(64)	70(59)
C.glabrata		20(16)	30(25)
C. parapsilosis		13(10)	16(14)
C. tropicales		15(12)	11(9)

Variable principal: Respuesta global favorable. Pacientes con éxito clínico (mejora o curación) de signos y síntomas y éxito microbiológico. La respuesta clínica engloba no solo a pacientes curados sino también a los que han mejorado; la EMEA solicitó 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.

	Anidulafungina	Fluconazol	Dif (95% IC)	
Definición de éxito original del protocolo	95 (75.6%)	71 (60.2%)	15,42 (3.85,26.99)	SUPERIORIDAD
Definición revisada	86 (67.7)	68 (57.6)	10.09(-1.98, 22.16)	NO INFERIORIDAD

Variables secundarias: Respuesta global favorable al final de todo el tratamiento, a las 2 semanas y 6 semanas de seguimiento posterior

SEGUIMIENTO	Anidulafungina n/N (%)	Fluconazol n/N (%)	Dif %(95% CI)	
Fin de tratamiento iv	94/127(74.0)%	67/118(56.8%)	17.2(5.5, 29)	S
2 semanas micro ITT	82/127 (64.6)	58/118(49.2)	15.41% (3.14, 27.68)	S
6semanas micro ITT	71/127(55.9%)	52/118 (44.1%)	11.84% (-0.6, 24.28%)	NI

Donde: S; superioridad, NI; no inferioridad.

Respuesta microbiológica:

En conjunto respuesta del 88,1% para el grupo de anidulafungina frente a 76,2% con fluconazol (Aunque solo estadísticamente significativa en el caso de *C. albicans* y *C. tropicales* para la variable principal y únicamente para *c.albicans* para respuesta microbiológica favorable) con

excepción de *C. parapsilosis* en cuyo caso la respuesta era menor con anidulafungina (64%) que con fluconazol (83%).

Análisis por subgrupos

- Gravedad, las tasas de respuesta global fueron para anidulafungina y fluconazol de 81,2% y 61,2% para pacientes más leves (APACHE II = 20) Y de 53,8% y 55% para los más graves (APACHE II > 20) respectivamente.
- La población de pacientes con candidiasis invasiva distinta de candidemia era pequeña en ambos grupos, pero la respuesta era mayor en el de anidulafungina (72,7%), que en el de fluconazol (53,3%).

Mortalidad y efectos adversos

	Anidulafungina	Fluconazol
Mortalidad	22.8%	31.4%
Mortalidad durante tratamiento	7.9%	14.4%
Mortalidad atribuible a la infección por candida	1.6%	4.2%
Tiempo medio hasta fallecimiento	21 días	14 días
Efectos adversos relacionados con el tratamiento	24.4%	26.4%
Suspensión del tratamiento por efectos adversos ⁽¹⁾	15(11.8%)	27(22.9%)
Efectos adversos graves	2 (1.5%)(fibrilación auricular, Convulsiones)	2 (1.6%)

(1) diferencias significativas

COMENTARIOS DEL ESTUDIO:

- Características basales:
 - Grupos equilibrados en cuanto a características demográficas y basales. Aunque en el grupo de fluconazol hay más pacientes con terapia inmunosupresiva.
 - Escasa proporción de pacientes muy graves (APACHE II > 20).
 - Un 89 % de los pacientes del estudio pivotal tenían sólo candidemia. Un número limitado de pacientes presentaban infecciones de tejido profundo o enfermedades que cursaban con formación de abscesos por *Candida*.
 - Muy pocos pacientes presentaban neutropenia el momento de su inclusión.
- Diseño:
 - La elección del valor de delta del 20%, aunque es un margen poco exigente, es similar al de otros estudios previos con equinocandinas.
 - La variable principal de medida se podría haber considerado la tasa de éxito global al finalizar tratamiento completo en lugar del tratamiento intravenoso, ya que tuvo una duración superior en el grupo de anidulafungina frente al grupo control.

- o Comparador, no se encuentran estudios comparando con otras equinocandinas. La dosis de comparador es la de la recogida en la ficha técnica pero es inferior a la utilizada en nuestro centro.
- Resultados
 - o La variable principal cumple el criterio de no inferioridad estipulado en el diseño resultando favorable en el 75,6% del grupo de anidulafungina frente al 60,2% con fluconazol. La diferencia de eficacia de 15,4 % (IC 95%: 3,9 a 27) a su vez cumple el criterio de superioridad de anidulafungina frente a fluconazol.
 - o La EMEA solicitó al laboratorio una redefinición de la variable principal, que incluye respuesta clínica (que incluye a su vez curados o con mejoría) y microbiológica, en la que se incluyera solo los que se curaron. superioridad-
 - o En cuanto a las variables secundarias, la tasa de éxito global resultó favorable a anidulagungina al fin de tratamiento y a las 2 semanas de seguimiento mientras que a las 6 semanas de seguimiento disminuyó la eficacia y resultó como no inferior únicamente.
 - o Posible efecto centro: Según se discute en el estudio un centro que incluyó aproximadamente el 10% de la población del ensayo obtuvieron una respuesta global satisfactoria del 93,3% en el grupo de anidulafungina 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 pacientes eran retirados las tasas de éxito del estudio cambiaban, con lo que anidulafungina mostraba no inferioridad frente a fluconazol, pero no superioridad.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Guías de Práctica Clínica,

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 si, 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*).

Centros evaluadores autonómicos:

1. COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO

HOSPITALARIO. Osakidetza. Gobierno Vasco

Recomiendan la restricción de anidulafungina a 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).

2. GUÍA FARMACOTERAPEUTICA DE HOSPITALES DE ANDALUCÍA.

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 que presenten inestabilidad hemodinámica (sepsis grave o shock séptico).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

Las reacciones adversas fueron generalmente de leves a moderadas y rara vez motivaron la interrupción del tratamiento.

- Durante el ensayo pivotal ICC :
 - Relacionadas con la perfusión: rubor/sofocos (2,3%), prurito (2,3%), erupción (1,5%), y urticaria (0,8%).
 - Otras: = 1% de los pacientes; 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%).

- Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco (MedDRA) incluidas en la base de datos del ensayo ICC (correspondiente a la dosis de 100 mg (N = 204)), y que fueron notificadas como frecuentes (=1/100 a =1/10) poco frecuentes (=1/1.000 a <1/100)

	Frecuente	Poco frecuente
Sangre y sistema linfático	Coagulopatía	
Sistema nervioso	Convulsiones, Cefalea	
Gastrointestinal	Diarrea, vómitos, náuseas	Dolor en abdomen superior
Trastornos renales y urinarios	? Cr pl	
Piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito	Urticaria
Metabolismo y nutrición	Hipopotasemia	Hiper glucemia
Trastornos vasculares	Rubor	Hipertensión, sofocos
Lugar de administración		Dolor en lugar de la perfusión
Trastornos hepatobiliares	? ALAT, ? FA, ? ASAT, ? Bbr, ? GGT	Coolestasis

Discusión del informe Emea:

La base de datos de seguridad es bastante limitada. Un perfil de seguridad similar a fluconazol excepto una mayor frecuencia de disnea y distrés respiratorio. Las reacciones a la administración se reducen bastante si se siguen las recomendaciones de la ficha técnica. Puede asociarse a hepatotoxicidad pero con una incidencia similar a fluconazol. No está claro como o en que medida puede anidulafungina disminuir el umbral de convulsión. No parece probable que esté asociado a prolongación de QT, pero hay que realizar mas estudios de vigilancia postcomercialización. La información de seguridad a largo plazo es muy limitada.

6.2 Precauciones de empleo. Situaciones especiales:

Poblaciones especiales

No requiere ajuste de dosis en función del peso, en población geriátrica, ni en insuficiencia hepática o renal.

No está recomendado en menores de 18 años ni en el embarazo (categoría C), no hay información sobre excreción en leche materna por lo tanto se valorará en cada caso relación beneficio/riesgo.

Interacciones con medicamentos

No se recomienda ajuste de dosis en tratamiento concomitante con voriconazol, ciclosporina, tacrolimus, anfotericina B o rifampicina.

Efectos hepáticos

Se han observado niveles aumentados de enzimas hepáticas en voluntarios sanos tratados con anidulafungina. En algunos pacientes con patologías subyacentes graves en tratamiento concomitante con múltiples medicamentos mientras recibían anidulafungina, se han presentado alteraciones hepáticas clínicamente significativas. Se han comunicado casos aislados de disfunción hepática significativa, hepatitis o agravamiento de la insuficiencia hepática. En los pacientes con niveles aumentados de enzimas hepáticas durante el tratamiento con anidulafungina, se debe monitorizar la función hepática y si existe evidencia de agravamiento valorar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento con anidulafungina.

Se debe tener cuidado cuando se coadministren anidulafungina y anestésicos aunque se desconoce la relevancia clínica de este hecho podría exacerbar las reacciones relacionadas con la perfusión.

Contenido de alcohol

Un contenido de 6 g de etanol por vial. Puede ser perjudicial para pacientes con problemas de alcoholismo. Se debe tener en cuenta en mujeres embarazadas, lactantes, niños y en grupos de alto riesgo como los que padecen enfermedad hepática o epilepsia. Puede alterar el efecto de otros medicamentos.

Contraindicaciones

Pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa

Hipersensibilidad a anidulafungina u otra equinocandina o a alguno de los excipientes.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s adulto 70kg			
	medicamento		
	ANIDULAFUNGINA	CASPOFUNGINA	FLUCONAZOL
Precio unitario	416	466.7	0.9
Coste 15 días tratamiento	6656	7127.4	108
Coste incremental (diferencial) tto 14 d	+6548	+7019.4	Referencia
Coste incremental (diferencial) respecto caspofungina	- 471		
Coste incremental año 40 tratamientos*	261920	280776	Referencia

* En 2008 ha habido 40 tratamientos con caspofungina en todo el hospital.

NOTA: El laboratorio de caspofungina estaría dispuesto, de alguna manera, a eliminar la diferencia de coste de ambos antifúngicos.

8. - AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

1. Eficacia:

- o Respecto fluconazol:

Anidulafungina se mostró no inferior a fluconazol en el ensayo de Reboli et al., llevado a cabo en pacientes con candidiasis invasiva. 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.

- o Respecto a caspofungina

No hay ningún ensayo clínico que las compare, únicamente podemos realizar una comparación indirecta. Estimándose una eficacia muy similar en candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos.

De entre las posibles ventajas anidulafungina está el no requerir ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y el menor número de interacciones (principalmente tacrolimus y ciclosporina).

Por el contrario, no posee todas las indicaciones de caspofungina, ni la experiencia de uso en candidiasis invasivas distintas a candidemia, y Anidulafungina presenta un contenido de etanol que requiere precaución en pacientes de riesgo.

2. Coste:

Coste muy superior a fluconazol y ligeramente inferior a caspofungina aunque el laboratorio que comercializa a esta última estaría dispuesto, se alguna manera, a eliminar dichas diferencias.

3. Seguridad:

No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Es poco probable que tenga efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo de fármacos que se metabolizan por las isoenzimas del citocromo P450.

Según los resultados actuales y las nuevas guías de tratamiento, no parece justificado abandonar la primera línea de tratamiento de candidiasis invasivas con fluconazol dada su seguridad, su eficacia y su coste. Los subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con equinocandinas son aquellos con alto riesgo de resistencia a fluconazol (tratamiento previo o actual con azoles sin respuesta, posibilidad de especies de candida menos sensibles a fluconazol) y pacientes graves que presenten inestabilidad hemodinámica.

-La propuesta de la Comisión de Infección Hospitalaria, Profilaxis y Política Antibiótica.

La inclusión de anidulafungina restringida al tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes adultos no neutropénicos con resistencia a fluconazol o alto riesgo de desarrollarla como equivalente terapéutico a caspofungina.

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

Lugar en terapéutica

Indicaciones para las que se aprueba. Condiciones de uso: Descripción

Condicionabilidad a un protocolo

Método de seguimiento de las condiciones de uso

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- http://www.whocc.no/atcddd/new_atc_ddd.html
- 2.- Ficha técnica ECALTA®. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ecalta/H-788-PI-es.pdf>
- 3.- 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.
- 4.- European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for anidulafungin. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ecalta/H-788-en6.pdf>
- 5.-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
- 6.-Nir-Paz R, Moses AE. Anidulafungin and fluconazole for candidiasis. N Engl J Med. 2007 Sep 27;357(13):1347-8; author reply 1348
- 8.- 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.
- 9.-2008 American Society of Infectious Diseases (IDSA) Guidelines for invasive candidiasis.
- 10.- Anidulafungine. Rev Prescrire. 2008; 28(299): 652
- 11.- Comité de valuación de nuevos medicamentos de uso hospitalario. Osakidetza. Gobierno Vasco.2008
- 12.- Informe para la Guía Farmacoterapeutica de Hospitales de Andalucía.2008

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

[Nota: complementar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: xx/xx/xx

Fecha de notificación: xx/ xx/xx

"Decisión adoptada por la CFyT" :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

[Pulse aquí para instrucciones](#)