

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Oritavancina (Tenkasi®) para el tratamiento de la infección bacteriana aguda de la piel y tejidos blandos de la piel en adultos

IPT, 27/2022. V1

Fecha de publicación: 06 de mayo de 2022<sup>†</sup>

Las infecciones de la piel y tejidos blandos (IPPB) constituyen una de las infecciones más prevalentes tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario. En el último informe de prevalencia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitarias realizadas en España (informe EPINE 2018) (1), las IPPBs, excluyendo las infecciones del lugar quirúrgico, aparecen como una de las principales causas de infección, representando el 4,15% y el 10,57% del total de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitarias, respectivamente.

El espectro clínico de las IPPBs es muy heterogéneo y complejo, abarcando desde cuadros leves como infecciones superficiales de la piel, pasando por infecciones moderadas como la celulitis o abscesos cutáneos, hasta procesos graves con afectación sistémica como la fascitis necrotizante o la gangrena de Fournier (2). En general, y con el objetivo de simplificar su manejo clínico y terapéutico, la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) clasifica a las IPPBs como purulentas o no purulentas y, según su gravedad, en leves, moderadas o graves (3). Actualmente, y con la finalidad de armonizar y homogeneizar el espectro clínico de las IPPBs y para facilitar la evaluación clínica de nuevos antibióticos, se maneja el concepto de infección bacteriana aguda de la piel y de sus estructuras (ABSSSI: acrónimo de *Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection*) (4), que engloba a todas aquellas infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos con lesiones de una superficie mínima de 75 cm<sup>2</sup> de enrojecimiento, induración o edema y que estén incluidas en una de las siguientes categorías: celulitis/erisipelas, infecciones de heridas o abscesos cutáneos mayores. Además, determina la presencia concomitante de al menos un signo clínico de infección sistémica. La guía de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), recomienda, además, la presencia de signos o síntomas asociados a un curso agudo del proceso infeccioso (5,6). La mortalidad asociada a este tipo de infección requiere la administración rápida de terapia antibacteriana sistémica, y en la mayoría de los casos manejo quirúrgico y hospitalización para minimizar el daño tisular y evitar la diseminación de la infección.

Los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en las ABSSSI son, en general, los microorganismos Gram-positivos. Si bien la etiología predominante varía según el tipo de infección y su

localización, en los estudios realizados en ABSSSI predominan los aislamientos de *Staphylococcus aureus* (7,8).

El acercamiento terapéutico de las ABSSSI ha cambiado drásticamente en los últimos años con el aumento de la frecuencia de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), que inhabilita el uso de la mayoría de antibióticos beta-lactámicos, considerados de elección en este tipo de infecciones (3). Es conocido que la prevalencia de SARM varía considerablemente entre países, y dentro de éstos, entre diferentes áreas geográficas. En Europa se han descrito prevalencias de SARM en infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos situadas entre el 10,2 y el 22,8% (9) mientras que en EEUU pueden alcanzar el 50% (10). En España, la prevalencia de SARM en aislamientos de *S. aureus* invasivos resultó del 25,3% en 2017 (11). El aumento de la prevalencia de infecciones por SARM ha determinado la aparición de diferentes iniciativas encaminadas a la concienciación del problema sanitario que representa y a la necesidad de desarrollar nuevos antibióticos con actividad frente a SARM. De este modo, tanto la IDSA (12) como la Organización Mundial de la Salud (OMS) han incluido a *S. aureus* entre los microorganismos prioritarios para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos (13).

Aunque no hay un consenso generalizado sobre la terapia empírica para este tipo de infección, sí parece reconocido que uno de los tratamientos más adecuados, en los casos en los que no se sospecha la implicación de SARM, son los antibióticos pertenecientes a la familia de los beta-lactámicos (9). Por otro lado, en la guía de consenso de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), las recomendaciones terapéuticas están basadas fundamentalmente en la presencia o no de exudado purulento y en la gravedad de las mismas (3). De esta manera, la guía IDSA, recomienda el uso de antibióticos con actividad frente a SARM como vancomicina, daptomicina, linezolid, telavancina (en Europa sólo indicado para el tratamiento de neumonía nosocomial, incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica) o ceftarolina en el tratamiento empírico de las infecciones purulentas severas de la piel y tejidos blandos (3). En este contexto, un nuevo antibiótico, dalbavancina, ha sido aprobado recientemente en Europa para el tratamiento de las ABSSSI (14).

Además de *S. aureus*, los estreptococos, especialmente *Streptococcus pyogenes* (estreptococo beta-hemolítico del grupo A) es otro de los microorganismos habitualmente implicado en ABSSSI. Al contrario que en el caso de *S. aureus*, la relevancia clínica y terapéutica de *S. pyogenes* radica más en su virulencia que en su resistencia a antimicrobianos, pues hoy en día son uniformemente sensibles a penicilina y otros beta-lactámicos.

## ORITAVANCINA (Tenkasi®)

Oritavancina ha sido autorizado para el tratamiento de la infección bacteriana aguda de la piel y estructuras relacionadas de la piel (ABSSSI) en adultos (15).

Se presenta como polvo liofilizado para concentrado para solución para perfusión intravenosa conteniendo 400 mg de sustancia activa. La posología recomendada es una dosis única de 1.200 mg administrada mediante perfusión intravenosa durante 3 horas.

### Farmacología

#### Mecanismo de acción

Oritavancina es un antibiótico perteneciente al grupo de lipoglicopéptidos semisintéticos y está estructuralmente relacionado con la vancomicina.

El mecanismo de acción de la oritavancina es triple:

<sup>†</sup>Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 23 de octubre de 2020.

- 1 Inhibición de la etapa de transglucosilación (polimerización) de la biosíntesis de la pared celular al unirse al péptido madre de los precursores peptidoglucanos;
- 2 Inhibición de la etapa de transpeptidación (enlazamiento cruzado) de la biosíntesis de la pared celular al unirse a los segmentos de formación de puentes peptídicos de la pared celular;
- 3 Ruptura de la integridad de la membrana bacteriana, que da lugar a la despolarización, la permeabilización y la muerte celular rápida

#### Farmacodinamia

Oritavancina ha demostrado tener actividad *in vitro* frente a los principales microorganismos Gram-positivos implicados en ABSSSI como *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), y resistente a meticilina (SARM) (16,17), estreptococos beta-hemolíticos (grupos A,B,C y G) y estreptococos del grupo viridans (grupo *S. anginosus*).

Los puntos de corte clínicos establecidos por EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) para estos microorganismos son  $\leq 0,125$  e  $\leq 0,25$  mg/L para *S. aureus* (SASM y SARM) y estreptococos, respectivamente.

Oritavancina, ha demostrado poseer actividad *in vitro* frente a enterococos sensibles (VSE) y frente a enterococos resistentes a vancomicina (VRE) (18). No hay evidencia clínica que apoye el uso de oritavancina en cepas de enterococos y *S. aureus* con resistencia disminuida o resistentes a vancomicina (VISA, hVISA y VRSA). Oritavancina no posee actividad frente a microorganismos Gram-negativos y presenta una actividad reducida frente a ciertos organismos gram-positivos pertenecientes a los géneros *Lactobacillus*, *Leuconostoc* y *Pediococcus* que son intrínsecamente resistentes a los glicopéptidos.

#### Farmacocinética

Oritavancina presenta una farmacocinética lineal a la dosis recomendada. Alcanza una concentración máxima de 140 mg/L después de una dosis de 1.200 mg de infusión intravenosa administrada durante 3 horas. Posee un elevado volumen de distribución de 1L/Kg y se une en una proporción del 85-90% a proteínas plasmáticas.

Oritavancina posee una prolongada semivida plasmática media de eliminación terminal que varía de 200 a 300 horas. No se metaboliza en el hígado y se elimina de forma lenta sin alterar, encontrándose menos del 1 y 5% del compuesto en heces y orina respectivamente.

Debido a sus características farmacocinéticas, y en concreto a su prolongada semivida, oritavancina puede ser administrada en una única dosis de 1.200 mg.

Los estudios farmacocinéticos poblacionales han demostrado que no es necesario un ajuste de la dosis de oritavancina en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada. En la actualidad no hay datos en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

#### Eficacia

La eficacia de oritavancina ha sido evaluada para la indicación autorizada (ABSSSI) en un ensayo clínico de búsqueda de dosis en paralelo en el que se compararon tres regímenes de dosificación de oritavancina (SIMPLIFI), y en dos estudios pivotaes de fase III (SOLO I y II).

Para la evaluación de la eficacia de oritavancina se analizarán los resultados obtenidos en ambos estudios pivotaes SOLO I y II. Se trata de dos ensayos clínicos en fase III, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de oritavancina administrada en única dosis intravenosa (iv) de 1.200 mg, en comparación con vancomicina iv (1 g o 15 mg/kg dos veces

al día) durante 7-10 días en adultos con infecciones que cumplen los requisitos de ABSSSI.

Ambos estudios tienen un diseño idéntico y fueron realizados, en general, siguiendo los criterios de las guías actuales de la Unión Europea (5,6).

#### Estudios SOLO I y II (15, 19)

Los criterios de inclusión de ambos estudios fueron pacientes adultos diagnosticados de ABSSSI con sospecha o confirmación de ser causada por microorganismos Gram-positivos con procesos compatibles con celulitis/erisipelas, abscesos cutáneos mayores o infección de herida. Las lesiones debían ir asociadas a eritema, edema o induración con una extensión mínima de 75 cm<sup>2</sup>. Los pacientes seleccionados debían requerir al menos 7 días de tratamiento antibiótico intravenoso, y presentar además, uno o más signos sistémicos de infección: inflamación de ganglios linfáticos regionales, fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , temperatura corporal  $< 36^{\circ}\text{C}$ , leucocitosis  $\geq 10.000$  cel/uL, o presencia de bandas  $\geq 10\%$  o cumplir al menos una de las siguientes condiciones:  $> 70$  años, diabetes mellitus en tratamiento, recibir terapia inmunosupresora o quimioterapia en los 3 meses previos al inicio de tratamiento antibiótico. Además, se requería al menos dos de los siguientes signos locales: drenaje purulento, eritema, calor localizado, sensibilidad a la palpación edema o induración.

Se excluyeron pacientes con tratamiento previo sistémico o tóxico con agentes que tuvieran actividad frente a microorganismos Gram-positivos 14 días antes de la aleatorización, infecciones asociadas con dispositivos protésicos, sepsis grave o shock refractario, bacteriemia conocida o sospechada en el momento del screening, pacientes VIH con CD4  $< 200$  cel/ $\mu\text{l}$ , neutropenia con recuento absoluto de neutrófilos  $< 500$  cel/ $\mu\text{l}$ , contraindicación de administración de vancomicina, pruebas de función hepática  $\geq 3x$  límite superior de la normalidad (ULN) o bilirrubina total  $\geq 2x$ ULM; presencia de hiperuricemia o artritis gotosa, o pacientes no dispuestos a abstenerse del uso crónico de cualquier medicación con propiedades antipiréticas.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento intravenoso con oritavancina administrada como dosis única de 1.200 mg o vancomicina a dosis de 1 g o 15 mg/Kg cada 12 horas durante 7-10 días. En pacientes con infecciones mixtas se añadió el tratamiento aztreonam y metronidazol. La posología de vancomicina se ajustó según las prácticas locales de cada centro. Los datos de concentración plasmática valle de vancomicina estuvieron disponibles para 433/481 pacientes del ensayo SOLO I (media 15,4  $\mu\text{ml}$  y mediana 11,1  $\mu\text{ml}$ ) y para 465/502 del SOLO II (media 14,2  $\mu\text{ml}$  y mediana 10,5  $\mu\text{ml}$ ).

El objetivo de los estudios pivotaes fue establecer la no inferioridad de oritavancina frente a la vancomicina basándose en las variables principal y secundaria de evaluación de eficacia.

En ambos estudios, la variable principal para evaluar la eficacia fue la respuesta clínica temprana (ECE) evaluada a las 48-72 horas una vez iniciado el tratamiento en la población por intención de tratar modificada (MITT: pacientes aleatorizados y tratados con una o más dosis de tratamiento asignado y que cumplen la definición de ABSSSI). Esta variable es la recomendada por la FDA para la evaluación de la eficacia de nuevos antibióticos en ABSSSI.

La respuesta clínica temprana, es una variable compuesta que incluye lo siguiente:

- Cese de la diseminación o reducción del tamaño de la lesión basal.
- Ausencia de fiebre.
- No necesidad de administrar tratamiento antibiótico de rescate.

La variable secundaria se estableció como la curación clínica en la visita de evaluación después del tratamiento (PTE), realizada 7-14 días después de la finalización del mismo, en la población por intención de tratar modificada (MITT) y en la población clínicamente evaluable (CE: Pacientes clasificados como MITT que reciben al menos 7 días de tratamiento y que tienen resultados de la evaluación clínica). Esta variable es considerada por la EMA (European Medicines Agency) como variable principal, y será la utilizada en este informe para evaluar la eficacia, en términos de no inferioridad de oritavancina respecto a vancomicina. La determinación de no inferioridad requiere que el límite inferior del Intervalo de Confianza del 95% (IC-95%) fuera mayor del -10% en cumplimiento de las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (5).

Entre los dos estudios se aleatorizaron un total de 2364 pacientes, de los cuales 1.959 se corresponden con la población MITT, 954 en SOLO I y 1005 en SOLO II. Las características basales de los pacientes estaban bien balanceadas en ambos estudios pivotales y en ambas ramas (oritavancina vs vancomicina). En el estudio SOLO I aproximadamente la mitad de los pacientes tenían celulitis/erisipelas y cerca del 30% abscesos cutáneos mayores. El tamaño medio de área afectada basal resultó de 248 cm<sup>2</sup> para el grupo de oritavancina y 225,6 cm<sup>2</sup> para el de vancomicina. En el estudio SOLO II la distribución por tipo de infección resultó del 30,9% celulitis/erisipelas, el 32,5% abscesos cutáneos mayores y el 36,5% infección de heridas. El tamaño medio de área afectada basal resultó de 287,8 cm<sup>2</sup> para el brazo de oritavancina y 308,8 cm<sup>2</sup> para el de vancomicina.

Teniendo en cuenta ambos estudios, la recuperación en cultivo del microorganismo causal resultó del 37% en los pacientes con celulitis, del 84% en casos de abscesos cutáneos y del 77% en infecciones de heridas. En el grupo de oritavancina y vancomicina, en el 53% (529/992) y en el 54% (538/995) de la población ITT (población por intención de tratar: pacientes aleatorizados que cumplen los requisitos de ABSSSI), respectivamente, se aisló al menos un microorganismo Gram-positivo. Entre ellos, el más frecuente fue *S. aureus* (46% en SOLO I y 50% en SOLO II) y *Streptococcus* spp. De todos los aislados aproximadamente el 21% fueron *S. aureus* meticilin resistentes (SARM) y sobre el 25-30% *S. aureus* meticilin sensibles. Entre los estreptococos, los más frecuentemente aislados fueron *S. anginosus* (75 pacientes), y *S. pyogenes* (60 pacientes). El número de pacientes incluidos en ambos estudios pivotales con hemocultivos positivos antes de iniciar tratamiento fue muy reducido: 18 y 9 pacientes en el grupo de oritavancina y vancomicina, respectivamente, en el ensayo SOLO I y 10, en cada brazo en el estudio SOLO II.

Los principales resultados de eficacia de oritavancina y vancomicina en función de cada variable y grupo poblacional en los estudios pivotales SOLO I y II se muestran en las Tablas 1 y 2.

El análisis de la variable principal para la EMA, en ambos ensayos clínicos, demuestra la no inferioridad de oritavancina frente a vancomicina basada en la curación clínica en la visita de evaluación después del tratamiento (PTE) en la población MITT y CE.

**Tabla 1. Resumen de la eficacia de oritavancina en el estudio SOLO I**

	Oritavancina n/N (%)	Vancomicina n/N (%)	Diferencia absoluta (IC 95%)
<b>Población: MITT</b>			
1. Variable Principal: Respuesta clínica temprana en ECE (día 2-3)*			
	391/475 (82,3%)	378/479 (78,9%)	3,4 (-1,6 a 8,4)
2. Variable secundaria: Curación clínica en PTE, realizada 7-14 días después de EOT**			
	378/475 (79,6%)	383/479 (80,0%)	-0,4 (-5,5 a 4,7)
<b>Población: CE</b>			
1. Variable Principal: Respuesta clínica temprana en ECE (día 2-3)*			
	344/394 (87,3%)	342/397 (86,1%)	1,2 (-3,6 a 5,9)
2. Variable secundaria: Curación clínica en PTE, realizada 7-14 días después de EOT**			
	357/394 (90,6%)	352/397 (88,7%)	1,9 (-2,3 a 6,2)

\* Variable recomendada por FDA

\*\*Variable recomendada por EMA

ECE: Evaluación clínica temprana

PTE: Evaluación Post-tratamiento

EOT: Final de tratamiento

**Tabla 2. Resumen de la eficacia de oritavancina en el estudio SOLO II**

	Oritavancina n/N (%)	Vancomicina n/N (%)	Diferencia absoluta (IC 95%)
<b>Población: MITT</b>			
1. Variable Principal: Respuesta clínica temprana en ECE (día 2-3)*			
	403/503 (80,1%)	416/502 (82,9%)	-2,7 (-7,5 a 2,0)
2. Variable secundaria: Curación clínica en PTE, realizada 7-14 días después de EOT**			
	416/503 (82,7%)	404/502 (80,5)	2,2 (-2,6 a 7,0)
<b>Población: CE</b>			
1. Variable Principal: Respuesta clínica temprana en ECE (día 2-3)*			
	357/427 (83,6%)	358/408 (87,7%)	-4,1 (-8,9 a 0,6)
2. Variable secundaria: Curación clínica en PTE, realizada 7-14 días después de EOT**			
	398/427 (93,2%)	387/408 (94,9%)	-1,6 (-4,9 a 1,6)

\* Variable recomendada por FDA

\*\*Variable recomendada por EMA

ECE: Evaluación clínica temprana

PTE: Evaluación Post-tratamiento

EOT: Final de tratamiento

## Seguridad

La seguridad de oritavancina ha sido evaluada en un total de 3.017 pacientes (424 pacientes en estudios de Fase I y 2.593 pacientes en estudios en Fase II y III). En éstos últimos estudios en Fase II y III incluyendo pacientes con ABSSSI, un total de 1.075 pacientes recibieron tratamiento con una dosis única de 1.200 mg de oritavancina. En los ensayos pivotales SOLO I y II, 976 pacientes recibieron tratamiento con oritavancina y 983 con vancomicina.

La incidencia global de efectos adversos, muertes y efectos adversos graves, así como de efectos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento fue similar para oritavancina y vancomicina para el global de pacientes.

Los efectos adversos más frecuentes de oritavancina en los estudios SOLO I y II fueron náuseas (9,9%), dolor de cabeza (7,1%) y vómitos (4,6%). Teniendo en cuenta la base total de pacientes, los resultados de efectos adversos resultaron similares a los encontrados en ambos estudios pivotales.

En los estudios pivotales en Fase III, la incidencia de efectos adversos relacionados con reacciones de hipersensibilidad (prurito y urticaria) resultó menor en el grupo de oritavancina (12,1%) que en el de vancomicina (18,6%). El total de pacientes incluidos en los estudios SOLO en el que se reportó flebitis en el lugar de la infusión fue muy similar para la oritavancina (10,1%) en comparación con la vancomicina (11,1%). En ningún caso se presentó como un efecto adverso grave.

La incidencia de toxicidad vestibular fue similar para oritavancina (2,0%) y vancomicina (2,8%) en los estudios SOLO. Los mareos fue el efecto adverso más frecuente. Se reportó un caso de pérdida auditiva (sordera) en una paciente incluida en el estudio SOLO II, pero finalmente se consideró que no estaba relacionado con el tratamiento con oritavancina.

Teniendo en cuenta los datos de los estudios pivotaes el porcentaje global de efectos adversos hepáticos resultó del 4,7% para el grupo de oritavancina y del 3,0% en el de vancomicina. Se objetivó un aumento de los niveles de ALT en el 2,8% de los pacientes a los que se administró oritavancina y en el 1,5% en el grupo de vancomicina. Ninguno se consideró grave o provocó la interrupción del tratamiento.

Respecto a efectos adversos renales, éstos resultaron similares en ambos grupos, 0,7% oritavancina y 0,9% vancomicina. Se notificó fallo renal en 3 pacientes del brazo de oritavancina y en 5 pacientes del grupo de vancomicina.

Los efectos adversos cardíacos resultaron mayores para oritavancina (3,4%) frente a vancomicina (2,7%), con mayor incidencia de taquicardia para oritavancina (2,5% vs 1,1%). Los efectos adversos graves fueron menores para oritavancina (0,3%) en comparación con los pacientes tratados con vancomicina (0,6%). En el grupo de oritavancina, estos efectos graves fueron taquicardia ventricular, fallo cardíaco congestivo y disociación electromecánica.

Los efectos adversos relacionados con complicaciones infecciosas resultaron mayores para el grupo de oritavancina (16,4%) frente a vancomicina (14,4%). El efecto adverso relacionado más frecuentemente reportado fueron celulitis y abscesos. La incidencia de casos de sepsis y/o shock séptico fue muy bajo (oritavancina 0,3% y vancomicina 0,7%) y se relacionó con 1 muerte en cada uno de los grupos.

Los casos de osteomielitis como complicación infecciosa ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con oritavancina. En los estudios SOLO I y II se identificaron 6 casos en los tratados con oritavancina (5 de ellos en el estudio SOLO-II) y 1 caso en los tratados con vancomicina (en el SOLO-I). Cuatro de los 6 casos de osteomielitis en el grupo de oritavancina fueron considerados como efectos adversos graves. No se aisló ningún microorganismo en estos casos.

En ambos estudios pivotaes se objetivaron 5 casos de trombocitopenia en el grupo de oritavancina y ninguno en el de vancomicina. Ninguno de los 5 casos se consideró como grave.

Para una información más detallada sobre el Plan de Gestión de Riesgos por efectos adversos de oritavancina acceder al siguiente enlace:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/orbactiv-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/orbactiv-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)

#### *Efectos adversos graves*

El porcentaje de efectos adversos graves relacionados con los antibióticos a estudio fueron del 0,5 % para el grupo de oritavancina y 0,4% para el de vancomicina. Entre estos se encontraron, para el grupo de oritavancina: vasculitis leucocitoclástica, vasculitis, urticaria, úlcera bucal, reacción de hipersensibilidad y broncoespasmo, cada uno de ellos fue reportado en un único paciente)

#### *Muertes*

Un total de 5 pacientes (2 en el grupo de oritavancina y 3 en el grupo de vancomicina) en ambos estudios pivotaes (SOLO I y II). Ningunas de las muertes se relacionaron con la administración de uno u otro antibiótico.

#### *Poblaciones especiales*

En los estudios pivotaes SOLO I y II la mayoría de pacientes incluidos tenían menos de 65 años. Solamente el 7,1% y 6,2% de los pacientes en el grupo de oritavancina y vancomicina, respectivamente, se situaban entre los 65 y <75 años, y el 1,7% y 1,6% respectivamente, tenían más de 75 años. En ambos grupos, la incidencia de efectos adversos, muertes, efectos adversos graves, así como los efectos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento resultaron mayores para los pacientes de más de 75 años.

#### *Interrupción del tratamiento debido a efectos adversos*

En el global de ambos estudios pivotaes, la frecuencia de efectos adversos que condicionaron la interrupción del tratamiento fue similar en ambos grupos, 3,7% para oritavancina y 4,2% para vancomicina. Los efectos adversos más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento con oritavancina fueron celulitis (4 casos 0,4%) y osteomielitis (3 casos 0,3%).

## DISCUSIÓN

Tanto la FDA como la EMA han estandarizado los criterios de definición de la ABSSSI y han establecido parámetros clínicos para concretar aquellas situaciones en los que el efecto de los antibióticos pueda relacionarse de una forma directa con el curso clínico de la enfermedad. Así mismo, ambas instituciones establecen, en sus propios documentos, los criterios de evaluación de la eficacia terapéutica (4-6). En este sentido, la EMA recomienda como variable principal para evaluar la eficacia de un antibiótico el resultado clínico documentado en la visita de evaluación post-tratamiento (PTE), realizada entre los días 7-14 después de finalizar el tratamiento, por lo que representa la variable escogida en el presente documento.

Desde el punto de vista clínico, las ABSSSI representan, en realidad, un amplio rango de enfermedades, que van desde aquellas infecciones graves en pacientes previamente sanos, hasta infecciones de menor severidad en pacientes con comorbilidad subyacente (9). Además, la evaluación clínica del paciente con ABSSSI debe establecer las posibles causas, severidad de infección y comorbilidades, así como tener en cuenta la epidemiología local de resistencias de los principales microorganismos implicados para optimizar el tratamiento de la misma (3).

El manejo de estas infecciones normalmente implica una combinación de desbridamiento quirúrgico o el drenaje y la instauración de terapia antibiótica empírica. La terapia debe cubrir los microorganismos más frecuentemente implicados (principalmente Gram-positivos: *Streptococcus* grupo A y *S. aureus*). La elección del antibiótico depende de la presentación clínica. En la infección por Gram-positivos sin sospecha de SARM está indicado el uso de penicilinas, penicilinas antiestafilocócicas, cefalosporinas, clindamicina o cotrimoxazol. En aquellas situaciones en las que es probable la infección polimicrobiana el tratamiento antibiótico se debe cubrir la amplia gama de patógenos observados. En caso de sospecha de SARM, se considera de elección inicial un tratamiento empírico con cobertura para SARM con la posibilidad de un posterior desescaladoguiada por la información microbiológica.

El espectro de actividad bactericida de oritavancina respecto a los microorganismos más frecuentemente aislados en las ABSSSI, incluyendo SARM, es similar a la del resto de glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina), otros lipoglicopéptidos (dalbavancina) y al de otros antibióticos aprobados por la EMA para esa finalidad (tigeciclina, daptomicina, linezolid, tedizolid y ceftarolina) (20). Los estudios pivotaes, SOLO I y II, han puesto de manifiesto la eficacia de oritavancina en términos de no-inferioridad respecto al comparador (vancomicina). Esto se cumplió tanto para la variable

principal (propuesta por la FDA) como para la secundaria propuesta por la EMA). Oritavancina ha demostrado en un entorno situado en una prevalencia del 43% de SARM respecto al total de *S. aureus*, una actividad *in vitro* equivalente frente a SASM y SARM.

Actualmente, los antibióticos aprobados por la EMA para el tratamiento de ABSSSI incluyen vancomicina, teicoplanina, linezolid, tedizolid, daptomicina, tigeciclina, ceftarolina y dalbavancina. Vancomicina es uno de los antibióticos más utilizados en el tratamiento de infecciones por SARM, y es considerado como uno de los antibióticos de elección en el tratamiento de las ABSSSI (3), por lo que su uso como comparador en los estudios pivotaes para la evaluación de la eficacia de la oritavancina en ABSSSI es adecuado.

Una situación que debe ser considerada, es que tras las dosis iniciales la posología de vancomicina se ajustó según las prácticas locales de cada centro. Los datos la concentración plasmática valle de vancomicina fueron en el ensayo SOLO I (media 15,4 µ/ml y mediana 11,1 µ/ml) y en el SOLO II (media 14,2 µ/ml y mediana 10,5 µ/ml). La falta de estandarización en la dosificación y los criterios de ajuste, aunque no óptimos, podrían ser aceptables teniendo en cuenta que las tasas de curación con vancomicina estaban en el rango esperado.

Adicionalmente, hay que tener en consideración que los dos ensayos principales se limitaron únicamente a los tipos de infecciones de piel y partes blandas definidas en las ABSSSI como celulitis, abscesos e infecciones de heridas, por lo que no existen datos sobre la eficacia de la oritavancina en otras infecciones de la piel y partes blandas no contempladas en las mismas.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de oritavancina para el tratamiento de infecciones por estafilococos cuya CMI de vancomicina supere 1 mg/L.

Respecto a dalbavancina, no existen comparaciones directas. En un meta-análisis en red en el que se realizaron varias comparaciones indirectas, con las limitaciones que implican, se concluyó que no existían diferencias en las respuestas clínicas entre oritavancina y dalbavancina (OR: 1,36, IC95%: 0,85 – 2,18), ni en las respuestas clínicas de los pacientes infectados por SARM (OR: 1,29, IC95%: 0,11 – 15, 48), ni tampoco en las respuestas tempranas (OR: 1,02, IC95%: 0,72 – 1, 46) (21).

Los estudios SOLO en Fase III demostraron que una dosis única de 1.200 mg iv de oritavancina fue bien tolerada y presentó un perfil de seguridad similar, salvo por los casos de osteomielitis, a vancomicina, administrada a dosis de 1g o 15 mg/Kg dos veces al día durante 7-10 días. Los efectos adversos más frecuentes notificados en estos estudios para la oritavancina fueron náuseas, reacciones de hipersensibilidad, dolor de cabeza y vómitos. Por su semejanza estructural, oritavancina debe ser utilizada con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a glicopéptidos. Asimismo, se desconoce la potencial toxicidad renal y ótica que puedan aparecer después de tratamientos prolongados o repetidos con oritavancina. El riesgo de efectos adversos como osteomielitis y abscesos es mayor con oritavancina que con el comparador, aspecto que debería ser vigilado ya que en 4 de los 6 pacientes en los que se produjo osteomielitis fue considerada grave.

La gravedad de las ABSSSI, la presencia de posibles comorbilidades en el paciente, la necesidad de administración (al menos inicialmente) de terapia intravenosa y en muchos casos la necesidad de un manejo quirúrgico, condiciona el ingreso hospitalario del paciente (22). Con la difusión y puesta en marcha de programas de optimización y de uso racional de antibióticos (PROA), se han generado discusiones sobre diferentes estrategias orientadas al manejo extrahospitalario de este tipo de infecciones

con el objetivo de evitar riesgos para el paciente (infecciones asociadas al uso de dispositivos intravasculares, trombosis, tromboflebitis, etc.), mejorar su calidad de vida y evitar costes innecesarios (23-25). En este contexto, la utilización de pautas de tratamiento antibiótico por vía parenteral inicialmente, continuadas con pautas de administración por vía oral hasta el final de tratamiento empieza a ser habitual en la práctica clínica actual, facilitando el manejo extrahospitalario del paciente (26-29). En este sentido, la utilización de vancomicina con posibilidad de cambio a terapia oral con linezolid (600 mg/12 h) a partir del tercer día ha demostrado ser un tratamiento eficaz para las ABSSSI, lo que permite el manejo extrahospitalario de las ABSSSI.

Las pautas de vancomicina, teicoplanina, tigeciclina, linezolid, tedizolid y ceftarolina se basan en pautas de tratamiento en régimen de multidosis iv diaria, dalbavancina permite un régimen de dosificación en dos dosis únicas por vía iv, y linezolid y tedizolid presentan una buena biodisponibilidad por vía oral, por lo que presentan también formas farmacéuticas para administración oral. Oritavancina es una alternativa más que se incorpora a un grupo terapéutico bien provisto y en el que existen varias opciones de tratamiento antibiótico ambulatorio (linezolid, tedizolid y dalvabancina) y por vía parenteral (vancomicina, linezolid, tedizolid, daptomicina).

Su elevada vida media, al igual que la de dalvabancina, podría ser una ventaja en situaciones de baja adherencia al tratamiento. Por el contrario, esta larga vida media podría ser un inconveniente de seguridad en caso de problemas de tolerancia o hipersensibilidad y un factor facilitador de la aparición de resistencias, especialmente si la concentración de antibiótico cae por debajo de la CMI para el microorganismo causal.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que la administración en dosis única, debido a su larga vida media, no permite el desescalado. Por lo que en uso empírico sería más conveniente utilizar otras alternativas que puedan retirarse fácilmente una vez que se conozca el patógeno causante y con las que se tiene mayor experiencia de uso. Hay que señalar que existe una experiencia limitada en pacientes con bacteriemia, enfermedad vascular periférica o neutropenia, en pacientes inmunodeprimidos, en pacientes >65 años y en infecciones por *S. pyogenes*.

El espectro de actividad de oritavancina es similar al de otros glicopéptidos y no es esperable que microorganismos resistentes a vancomicina vayan a ser sensibles a oritavancina. No obstante, cabe esperar que su doble mecanismo de acción reduzca el desarrollo de resistencias.

## CONCLUSIÓN

Oritavancina, a la dosis de 1.200 mg administrada en una única dosis mediante perfusión intravenosa durante 3 horas ha demostrado su eficacia, en base a criterios de no inferioridad, frente a vancomicina (1 g o 15 mg/kg dos veces al día) durante 7-10 días en adultos con infecciones que cumplen los requisitos de infección bacteriana aguda de la piel y de sus estructuras (ABSSSI)

En cuanto al perfil de seguridad, el balance beneficio riesgo se puede considerar aceptable con la evidencia disponible. Se desconoce su perfil de seguridad en tratamientos más prolongados que los ensayados.

En aquellos casos de infección bacteriana aguda de la piel y sus estructuras en los que haya una alta sospecha clínica o una alta prevalencia local de infección por SARM en adultos, oritavancina constituye una alternativa terapéutica válida al tratamiento actual con glicopéptidos y otros antibióticos comercializados para ABSSSI

(vancomicina, teicoplanina, daptomicina, tigeciclina, linezolid, tedizolid, dalbavancina y ceftarolina).

En aquellas situaciones clínicas en las que se plantee un tratamiento parenteral prolongado, oritavancina, por su especial régimen de administración, garantizaría la adherencia al tratamiento y reduciría el riesgo de complicaciones asociadas a la terapia parenteral en múltiples dosis. Sin embargo, esta elevada vida media, que impide la posibilidad de desescalado y puede resultar un inconveniente para pacientes con problemas de tolerancia o hipersensibilidad a oritavancina.

En aquellas situaciones en las que, tras un período de hospitalización, se contemple el manejo extrahospitalario de la infección, oritavancina constituye una alternativa terapéutica más, al igual que linezolid, tedizolid y dalvabancina.

La eficacia de oritavancina no ha sido estudiada en pacientes graves con sepsis o bacteriemia, infecciones asociadas con dispositivos protésicos, ni en pacientes neutropénicos por lo que en estas situaciones clínicas su eficacia es desconocida.

### CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **TENKASI**<sup>®</sup> (oritavancina), antes llamado ORBACTIV<sup>®</sup>, para el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos de la piel (ABSSI por sus siglas en inglés) en adultos cuando se disponga de antibiograma.*

*Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso de agentes antibacterianos.*

*La elección entre **TENKASI**<sup>®</sup> (oritavancina) y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

### REFERENCIAS

- Estudio EPINE-EPPS n° 29: 2018. Informe España. Prevalencia de infecciones (relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitarias) y uso de antimicrobianos en hospitales de agudos. Disponible en: <https://www.epine.es/docs/public/reports/esp/2018%20EPINE%20Informe%20España.pdf>
- Burillo A, Moreno A, Salas C. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de piel y tejidos blandos. 2006. Procedimientos en microbiología clínica n° 22. Editores: Cercenado E, Cantón R. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, E. Dellinger P, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014; 59: 147-159.
- FDA Guideline ABSSI 2013. Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment Available at: <https://www.fda.gov/media/71052/download>
- EMA Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003417.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf)
- EMA Addendum to guideline on the evaluation of medical products indicated for treatment of bacterial infections. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500153953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf)
- Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. N Engl J Med. 2014; 370:2169-79.
- Kisgen JJ, Mansour H, Unger NR and Childs LM. Tedizolid: A new oxazolidinone antimicrobial. Am J Health-Syst Pharm. 2014; 71:621-633.
- Garau J, Ostermann H, Medina J, Avila M, McBride K, Blasi F. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. Clin Microbiol Infect. 2013; 19:E377-E385.
- Zervos MJ, Freeman K, Vo L, Haque N, Pokhama H, Raut M, et al. Epidemiology and outcomes of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients. J Clin Microbiol. 2012; 50:238-45.
- Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis. 2009; 48:1-12
- WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- European Public assessment report (EPAR) for Xydalba. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xydalba>
- European Public assessment report (EPAR) for Orbactiv. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orbactiv>
- Mendes RE, Sader HS, Flamm RK, Farrell DJ, Jones RN. Oritavancin activity against *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in US and European hospitals: a 5-year international surveillance program. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(5):2921-4.

17. Arhin FF, Sarmiento I, Parr TR Jr, Moeck G. Comparative in vitro activity of oritavancin against *Staphylococcus aureus* strains that are resistant, intermediate or heteroresistant to vancomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(4):868–70.
18. Smith JR, Yim J, Raul A, Rybak MJ. Beta-lactams (BLs) enhance oritavancin (ORI) activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (SARM) with reduced susceptibility to daptomycin (DAP) and vancomycin (VAN) and vancomycin-resistant enterococci (VRE). Interscience conference of antimicrobial agents and chemotherapy/international congress of chemotherapy and infection. San Diego, California. 2015.
19. G. Ralph C, Francis F A, Matthew AW, Daniel FS, Barry NK, Jose RM et al. Pooled analysis of single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections caused by Gram-positive pathogens, including a large patient subset with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 48:528-534
20. Goldstein BP, Draghi DC, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. Bactericidal activity and resistance development profiling of dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51:1150-4.
21. Rajender Agarwal1, Sarah M. Bartsch3, Brendan J. Kelly, Malinda Prewitt, Yulun Liu, Yong Chen, and Craig A. Umscheid. Newer glycopeptide antibiotics for treatment of complicated skin and soft tissue infections: a systematic review, network meta-analysis and cost analysis.
22. David AT, Bisan AS, Gregory JM, William RM, Yu-Hsiang H, Anusha K, et al. Factors Associated with Decision to Hospitalize Emergency Department Patients with Skin and Soft Tissue Infection. [West J Emerg Med.](#) 2015; 16(1): 89–97.
23. Safdar N, Maki DG. Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. *Chest.* 2005;128(2):489-95.
24. Bamford KB, Desai M, Aruede MJ, Lawson W, Jacklin A, Franklin BD. Patients' views and experience of intravenous and oral antimicrobial therapy: room for change. *Injury.* 2011;42 Suppl 5:S24-S7.
25. Carratala J, Garcia-Vidal C, Ortega L, Fernandez-Sabe N, Clemente M, Albero G, et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2012;172(12):922-8.
26. Jenkins TC, Allison L, Sabel AL, Sarcone EE, Price CS, Mehler PS, Burman WJ. Skin and Soft-Tissue Infections Requiring Hospitalization at an Academic Medical Center: Opportunities for Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis.* 2010; 51:895–903.
27. Nguyen HH. Hospitalist to home: outpatient parenteral antimicrobial therapy at an academic center. *Clin Infect Dis* 2010; 51: S220-S223.
28. Bassetti M, Baguneid M, Bouza E, Dryden M, Nathwani D, Wilcox M. European perspective and update on the management of complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20:3-18.
29. Lizanne B, Rosemary Z. Addressing Concerns about Changing the Route of Antimicrobial Administration from Intravenous to Oral in Adult Inpatients. *Can J Hosp Pharm.* 2015;68(4):318-26.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León  
(CAFCYL)**

**Eduardo Padilla León**

Servicio de Microbiología. Laboratorio de Referencia de Cataluña.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Medicina Interna, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.