

DAPTOMICINA

en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSTI), endocarditis infecciosa del lado derecho (RIE) por *S. aureus* y bacteriemia por *S. aureus* cuando está asociada a RIE o a cSSTI

Informe para el Comité de Actualización de la
Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
25/06/2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Daptomicina

Indicaciones clínicas solicitadas:

- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSTI)
- Endocarditis infecciosa del lado derecho (RIE) causada por *Staphylococcus aureus*
- Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada a RIE o a CSSTI

Autores / Revisores: Cristina Martínez-Gil. Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica. Ha sido revisado y modificado 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. (Ver declaración en anexo al final del informe).

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Daptomicina

Nombre comercial: Cubicin®

Laboratorio:

- Titular de la autorización de Comercialización en Europa: Novartis Europharm Limited.
- Representante Local en España: Novartis Farmacéutica, S.A.
- Titular de la Autorización de Comercialización en USA: Cubist Pharmaceuticals, Inc.

Grupo terapéutico. Denominación: Antibacterianos para uso sistémico. Otros antibacterianos. Código ATC: J01XX09

Vía de administración: Perfusión intravenosa durante 30 min.

Tipo de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso Hospitalario (H)

Vía de registro: Procedimiento Centralizado

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
350 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	1 vial	6538388	82,74 €
500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	1 vial	6538395	99,31 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción/ Microbiología.

Daptomicina es un lipopéptido cíclico natural activo exclusivamente frente a bacterias Gram-positivas. No está relacionado ni química ni farmacológicamente con otros antibióticos, por lo que puede considerarse el cabeza de serie de una nueva clase de antibióticos, los **lipopéptidos macrocíclicos**. Presenta un mecanismo de acción peculiar, diferente al de otros antibióticos. Se une a la membrana citoplasmática bacteriana a través de un proceso que es dependiente de la concentración de Ca^{2+} . Como consecuencia, se produce la despolarización de la membrana bacteriana, lo que da lugar a una rápida inhibición de la síntesis de proteínas, DNA y RNA que provoca la muerte de la bacteria.

Espectro antibacteriano:

Especies normalmente sensibles:

Staphylococcus aureus (incluyendo cepas resistentes a meticilina y vancomicina)

Staphylococcus haemolyticus

Estafilococos coagulasa-negativos

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp *equisimilis*

Streptococcus pyogenes

Estreptococos del grupo G

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus spp

La evidencia disponible es insuficiente para poder sacar conclusiones sobre la eficacia clínica de daptomicina frente a *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*.

Es importante destacar que daptomicina no es eficaz en el tratamiento de neumonía debido a que es inactivada por el surfactante pulmonar.

Puntos de corte:

Los puntos de corte establecidos por EUCAST para estafilococos y estreptococos (excepto *Streptococcus pneumoniae*) son los siguientes:

Sensible: CMI \leq 1 mg/l (μ g/ml)

Resistente: CMI $>$ 1 mg/l.

Resistencia:

La resistencia cruzada con otros antibióticos no parece probable, debido a su mecanismo de acción único.

Se han descrito cepas con sensibilidad disminuida a daptomicina durante el tratamiento de pacientes con infecciones difíciles de tratar y/o tras la administración durante periodos prolongados. Todavía no se ha identificado completamente el mecanismo de resistencia a daptomicina.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA:

Indicaciones terapéuticas:

Cubicin® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (ver secciones 4.4 y 5.1).

- **Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSTI).**

- **Endocarditis infecciosa del lado derecho (RIE) debida a *Staphylococcus aureus*.** Se recomienda tener en cuenta la sensibilidad del microorganismo a los agentes antibacterianos al tomar la decisión de utilizar daptomicina, que debe estar basada en el asesoramiento de un experto. Ver secciones 4.4 y 5.1.

- **Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada con RIE o con cSSTI.**

Daptomicina es activa frente a bacterias Gram-positivas solamente (ver sección 5.1). En el caso de infecciones mixtas en que se sospecha la presencia de bacterias Gram-negativas y/o

*ciertos tipos de bacterias anaerobias, Cubicin debe ser administrado simultáneamente con agentes antibacterianos apropiados.
Deben tomarse en consideración las directrices oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.*

Fecha de la primera autorización: 23 de enero de 2006 (Indicación: cSSTI).

Extensión de la indicación para incluir RIE por *S. aureus* y bacteriemia por *S. aureus* cuando está asociada a RIE o a cSSTI: 31 de agosto de 2007.

FDA:

- *Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos causadas por aislados sensibles de los siguientes microorganismos Gram-positivos: Staphylococcus aureus (incluyendo aislados resistentes a meticilina), Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis, y Enterococcus faecalis (aislados sensibles a vancomicina solamente).*

- *Bacteriemia por Staphylococcus aureus, incluyendo aquellas bacteriemias con endocarditis infecciosa del lado derecho, causadas por aislados sensibles a meticilina y resistentes a meticilina.*

Fecha de la primera autorización: 12 de septiembre de 2003 (Indicación: cSSTI).

Extensión de la indicación para añadir bacteriemia por *S. aureus* incluyendo aquellas bacteriemias con RIE: 25 de mayo de 2006.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Posología:

cSSTI sin bacteriemia concurrente: 4 mg/kg una vez al día durante 7-14 días.

En insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min) es necesario ajuste de dosis: 4 mg/kg cada 48 h.

cSSTI con bacteriemia concurrente por *S. aureus*: 6 mg/kg una vez al día. Puede ser necesaria una duración del tratamiento mayor de 14 días. No hay información suficiente para realizar una recomendación posológica en pacientes con Clcr < 50 ml/min.

RIE por *S. aureus*: 6 mg/kg una vez al día. No hay información suficiente para realizar una recomendación posológica en pacientes con Clcr < 50 ml/min.

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada ni en pacientes de edad avanzada (excepto en aquellos con insuficiencia renal grave). No se dispone de información en insuficiencia hepática grave.

Pediatría: uso no recomendado en menores de 18 años, debido a la ausencia de información sobre seguridad y eficacia.

Forma de preparación: reconstituir el vial de 350 mg con 7 ml de SF o api y el vial de 500 mg con 10 ml de SF o api para obtener una concentración de 50 mg/ml. El vial debe hacerse girar lentamente y después se deja reposar 10 min. Finalmente se debe hacer girar el vial suavemente unos minutos para obtener una solución transparente. Diluir en 50 ml de SF.

Forma de administración: Perfusión intravenosa durante 30 min.

4.4 Farmacocinética.

Daptomicina muestra una farmacocinética lineal a las dosis terapéuticas administradas una vez al día. El estado de equilibrio estacionario se alcanza a los 3 días. El volumen de distribución en estado estacionario es 0.1 l/kg, lo que sugiere que la distribución se limita a plasma y fluido intersticial. La unión a proteínas plasmáticas es de 90% aproximadamente. Daptomicina se elimina principalmente por excreción renal. Estudios *in vitro* no han mostrado metabolismo en microsomas hepáticos ni participación del CYP450 en el metabolismo de daptomicina. Estudios con hepatocitos humanos indican que daptomicina no inhibe ni induce las enzimas del CYP450, por lo que no son de esperar interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP450.

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

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos: Ver tabla 1.

Endocarditis/Bacteriemia: Ver tabla 2.

TABLA 1 Características comparadas con otros medicamentos similares para infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSTI) por MRSA						
Nombre	Daptomicina	Vancomicina	Teicoplanina	Linezolid	Quinupristina/ Dalfopristina	Tigeciclina
Presentación	Cubicin® Vial 350 mg y 500 mg	EFG Vial de 500 mg y 1000 mg	Targocid® Vial 200 mg y 400 mg	Zyvoxid® Comprimidos 400 mg y 600 mg, suspensión oral. Bolsa solución para perfusión 600 mg	Synercid® Vial 500 mg (150/350 mg) Vial 600 mg (180/420 mg)	Tygacil® Vial 50 mg
Posología	4 mg/kg/24 h Perfusión IV 30 min	500 mg/6h ó 1 g/12 h Perfusión IV 60 min	Inicial: 400 mg (6 mg/kg) día 1 Mantenimiento: 200 mg (3 mg/kg)/24 h Vía IM o IV (inyección rápida 3-5 min o perfusión 30 min)	600 mg/12 h vía oral o IV	7,5 mg/kg/8 h Perfusión IV 60 min	Inicial: 100 mg Seguido de 50 mg/12 h Perfusión IV 30-60 min
Indicación autorizada	Sí	Sí	Sí	Sí, restringida: Sólo cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias gram-positivas sensibles a linezolid (no en tratamiento empírico).	Sí	Sí (amplio espectro)
Ventajas	- Una vez al día - Bactericida	- Bactericida - Amplia experiencia clínica	- Actividad antibacteriana similar a vancomicina - Vía IM - Una única administración diaria	- Vía oral disponible (biodisponibilidad 100%)		- Ninguna
Inconvenientes	- Daño muscular (Niveles de CPK sérica al menos una vez por semana) - No para neumonía (su actividad es inhibida por el surfactante pulmonar)	- Necesidad de monitorización de niveles plasmáticos - Ajuste de dosis en insuficiencia renal - Posibilidad de que en un futuro próximo se incremente el nº de cepas GISA y h-GISA.	Posibilidad de que en un futuro próximo se incremente el nº de cepas GISA y h-GISA.	- Bacteriostático - Toxicidad hematológica - Ha aparecido resistencia en <i>S. aureus</i>	- Catéter venoso central - Interacciones farmacológicas (CYP3A4) - No para MRSA (la mayoría expresan MLS _B -C) - Artralgia, mialgia	- Bacteriostático
Papel en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos	Alternativa a vancomicina en MRSA. (Reservar para GISA)	De elección HA-MRSA	Alternativa a vancomicina	Alternativa en MRSA (Reservar para GISA) En cSSTI en las que se sospeche coinfección por gram-negativos, no utilizar.	Sólo cuando no se disponga de otra alternativa (fracaso o intolerancia a otros agentes).	De reserva

TABLA 2 Características comparadas con otros medicamentos similares para endocarditis/bacteriemia por MRSA				
Nombre	Daptomicina	Vancomicina	Teicoplanina	Linezolid
Presentación	Cubicin® Vial 350 mg y 500 mg	Diatracin® Vial de 500 mg y 1000 mg	Targocid® Vial 200 mg y 400 mg	Zxyvoxid® Comprimidos 400 mg y 600 mg, suspensión oral. Bolsa solución para perfusión 600 mg
Posología	6 mg/kg/24 h Perfusión IV 30 min	500 mg/6h ó 1 g/12 h Perfusión IV 60 min	Inicial: 400 mg (6 mg/kg)/12 h días 1-4 Mantenimiento: 400 mg (6 mg/kg)/24 h	600 mg/12 h
Indicación autorizada Endocarditis/Bacteriemia	Sí: - Endocarditis infecciosa del lado derecho por <i>S. aureus</i> - Bacteriemia por <i>S. aureus</i> asociada a cSSTI o RIE.	Sí: - Endocarditis - Septicemia	Sí: - Endocarditis - Sepsis y septicemia	No autorizado para endocarditis
Ventajas	- Una vez al día - Bactericida	- Bactericida - Amplia experiencia clínica	- Vía IM - Mayor duración de acción (una única administración diaria)	- Vía oral disponible (biodisponibilidad 100%)
Inconvenientes	- Daño muscular (Niveles de CPK sérica al menos una vez por semana) - No para neumonía	- Necesidad de monitorización de niveles plasmáticos - Ajuste de dosis en insuficiencia renal - Posibilidad de que en un futuro próximo se incremente el nº de cepas GISA y h-GISA.	- Necesidad de dosis de carga - Posibilidad de que en un futuro próximo se incremente el nº de cepas GISA y h-GISA.	- Bacteriostático - Toxicidad hematológica - Ha aparecido resistencia en <i>S. aureus</i>
Papel en bacteriemia/endocarditis por <i>S. aureus</i>	Alternativa a vancomicina (evidencia limitada), Sólo en lado derecho.	De elección MRSA: Vancomicina± Gentamicina Válvula protésica: + Rifampicina (triple terapia)	Alternativa a vancomicina	Opción para el tratamiento de pacientes con endocarditis causada por cocos Gram-positivos multirresistentes (GISA). Evidencia muy limitada.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA³ y del informe CEDER de la FDA⁴. En los mismos se describen 2 ensayos clínicos pivotaes fase III para apoyar la indicación infecciones complicadas de piel y tejidos blandos y un estudio pivotal fase III para la indicación bacteriemia por *S. aureus*, incluyendo endocarditis infecciosa.

En fecha 7 de marzo de 2008 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline. Se dispone de dos publicaciones de los ensayos clínicos pivotaes:

- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos: Arbeit RD, Clin Infect Dis 2004¹⁵: se presenta un análisis conjunto de los resultados de los 2 estudios pivotaes.
- Bacteriemia por *S. aureus*, incluyendo endocarditis infecciosa: Fowler VG, N Engl J Med 2006³⁷.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSTI):

Se dispone de 2 estudios pivotaes de diseño muy similar:

- DAP-SST-9801
- DAP-SST-9901

Se trata de estudios de fase III, aleatorizados (1:1), simple ciego (ciegos para el investigador), multicéntricos, para demostrar la no inferioridad (δ : 10%) de daptomicina vs. comparador (vancomicina o penicilinas semisintéticas) en el tratamiento de cSSTI causadas por bacterias gram-positivas.

El comparador adecuado debía ser elegido por el investigador antes de la randomización. Duración del tratamiento: 7-14 días.

Entre los criterios de inclusión cabe destacar que la cSSTI debía ser considerada de la suficiente gravedad como para requerir hospitalización y terapia IV durante al menos 4 días.

Algunos de los criterios de exclusión relevantes fueron infecciones en quemaduras de 3^{er} grado y bacteriemia basal.

Variable principal de eficacia: Respuesta clínica en la visita "test-of-cure" (7-12 días tras finalizar el tratamiento) en las poblaciones de análisis CE y m-ITT. El éxito clínico se definió como la resolución de los signos y síntomas de la infección de manera que no se requería más tratamiento antibiótico.

En total 534 pacientes recibieron daptomicina y 558 pacientes recibieron comparador.

El aislado basal más frecuente en ambos estudios fue *S. aureus* (Estudio 9801: 73% en el grupo de daptomicina y 69% en el grupo comparador. Estudio 9901: 70% en el grupo de daptomicina y 68% en el grupo comparador). Los aislados de MRSA fueron muy poco numerosos. En el estudio 9801 constituyeron sólo el 16% de los patógenos, mientras que en el estudio 9901 constituyeron sólo el 2.3 % de los patógenos en el grupo de daptomicina y 4.3% en el grupo comparador.

Resultados de eficacia: Estudio DAP-SST-9801			
Referencia: EPAR			
Variable evaluada en el estudio	Daptomicina 4 mg/kg/24h N=256	Comparador (vancomicina 1g/12h o penicilina antiestafilocócica 4-12g al día) N=261	Diferencia (IC 95%)
Resultado principal: Respuesta clínica en la visita ToC			
Éxito clínico población m-ITT	67% (140/209)	67% (142/212)	-9,0 a 9,0
Éxito clínico población CE	75% (167/223)	75% (166/222)	-8,2 a 8,0
Resultados secundarios de interés: Respuesta clínica por patógeno. Éxito clínico población m-ITT.			
<i>S. aureus</i>	67% (100/150)	65% (96/147)	-12,1 a 9,4
<i>S. aureus</i> (MSSA)	71% (73/103)	68% (66/97)	-15,6 a 9,9
<i>S. aureus</i> (MRSA)	50% (17/34)	51% (18/35)	-22,5 a 25

Resultados de eficacia: Estudio DAP-SST-9901			
Referencia: EPAR			
Variable evaluada en el estudio	Daptomicina N= 270	Comparador (vancomicina o penicilina antiestafilocócica) N= 292	Diferencia (IC 95%)
Resultado principal: Respuesta clínica en la visita ToC			
Éxito clínico población m-ITT	84.5%% (180/213)	83.9%% (214/255)	-7.2 a 6.0
Éxito clínico población CE	88.6% (217/238)	89.7% (235/250)	-4.3 a 6.5
Resultados secundarios de interés: Respuesta clínica por patógeno. Éxito clínico población m-ITT.			
<i>S. aureus</i>	82.6% (123/149)	83.8% (145/173)	-6.9 a 9.5
<i>S. aureus</i> (MRSA)	80% (4/5)	81,8% (9/11)	

Definición de las poblaciones de análisis:

- ITT (población por intención de tratar): Todos los pacientes que recibieron tratamiento y tenían infección complicada de piel y tejidos blandos.
- m-ITT (población por intención de tratar modificada): los pacientes ITT que además tuvieron un microorganismo gram-positivo en el aislado basal.
- CE (población clínicamente evaluable): los pacientes ITT en los que el resultado clínico fue evaluado.

Endocarditis infecciosa del lado derecho (RIE) por *Staphylococcus aureus* y bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada a RIE o a cSSTI

Estas indicaciones se basan en un único ensayo clínico pivotal: DAP-IE-01-02.

Se trata de un estudio abierto, aleatorizado (1:1), multicéntrico, para demostrar la no inferioridad de daptomicina (δ : 20%) frente al tratamiento convencional (vancomicina o una penicilina semisintética) en el tratamiento de bacteriemia o endocarditis infecciosa causadas por *Staphylococcus aureus*.

Entre los criterios de inclusión cabe destacar que los pacientes debían tener bacteriemia por *Staphylococcus aureus* documentada. Algunos de los criterios de exclusión relevantes fueron la

presencia de material extraño intravascular en el momento de obtener el hemocultivo positivo (por ejemplo, catéteres venosos) cuya retirada no estaba planeada dentro de los 4 primeros días tras la primera dosis de medicación del estudio y pacientes con válvulas cardíacas protésicas.

La elección del comparador se basada en la susceptibilidad a oxacilina del aislado de *S. aureus*. Los pacientes asignados al grupo de tratamiento convencional recibían además gentamicina 1 mg/kg/8h durante los 4 primeros días. La duración del tratamiento se basaba en el diagnóstico clínico del investigador y la sensibilidad del aislado de *S. aureus*.

Los diagnósticos finales y la evaluación de la respuesta fue llevada a cabo por un Comité Independiente externo ciego al tratamiento asignado.

La variable principal fue la respuesta clínica en la visita *Test-of-Cure* (6 semanas tras la última dosis de tratamiento) en la población ITT. Algunos de las variables secundarias de interés fueron la respuesta clínica en la población PP y la respuesta microbiológica.

Resultados de eficacia: Estudio DAP-IE-01-02			
Referencia: EPAR³, CEDER⁴			
Variable evaluada en el estudio	Daptomicina 6 mg/kg/24h N= 120	Comparador: Vancomicina (1 g/12 h) o penicilina semisintética (2 g/4h) N= 116	Diferencia (IC 95%)
Resultado principal: Éxito clínico en la visita ToC en la población ITT	44.2% (53/120)	41.7% (48/115)	2.4% (-10.2, 15.1)
Resultados secundarios de interés:			
Éxito clínico en la visita ToC en la población PP	54.4% (43/79)	53.3% (32/60)	1.1% (-15.6, 17,8)
Éxito clínico por patógeno, población ITT			
MSSA	44.6% (33/74)	48.6% (34/70)	
MRSA	44.4% (20/45)	31.8% (14/44)	
Éxito clínico en los pacientes con endocarditis infecciosa del lado derecho			
Población ITT	42.1% (8/19)	43.8% (7/16)	-1.6% (-34.6, 31.3)
Población PP	50% (6/12)	50% (4/8)	0% (-44.7, 44.7)
Tasas de erradicación microbiológica (Población ITT)			
<i>S.aureus</i>	52.1%	50%	
MRSA	51.1%	37.2%	
Tasas de erradicación microbiológica (Población PP)			
<i>S.aureus</i>	65.8%	61.7%	
MSSA	68.9%	69%	
MRSA	61.8%	44.4%	

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSTI):

-Validez interna:

La mayoría de las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos están causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. Teniendo en cuenta el bajo porcentaje de

aislados basales de MRSA en estos estudios, y el hecho de que vancomicina no es el tratamiento óptimo para microorganismos sensibles a betalactámicos (MSSA y *Streptococcus pyogenes*), hubiera sido preferible un diseño en el que el tratamiento comparador fuese una penicilina semisintética y se cambiara a vancomicina por una tercera persona no ciega en el caso de cultivo de MRSA.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

Se considera que la población reclutada tenía infección complicada y es representativa de la población real que necesita hospitalización y tratamiento intravenoso.

Sin embargo, algunas de las entidades clínicas que forman parte de las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos están poco representadas en la población reclutada. El tipo de infección más frecuente fue infección de herida, seguido de absceso importante. En el estudio 9801, el diagnóstico del 42% de los pacientes tratados con daptomicina y el 50% de los pacientes tratados con el comparador fue infección de herida. El diagnóstico del 24% de los pacientes en el grupo de daptomicina y el 17% de los pacientes en el grupo de comparador fue absceso importante. En el estudio 9901, el 42% de los pacientes en ambos grupos tenía infección de herida. El 29% de los pacientes en el grupo de daptomicina y el 27% de los pacientes en el grupo de comparador tenían absceso importante. El porcentaje de pacientes con aislados basales de MRSA fue pequeño. Estas limitaciones de la población reclutada deben tenerse en cuenta a la hora de extrapolar los resultados a la práctica.

-Relevancia clínica de los resultados:

Daptomicina mostró ser no inferior al comparador (vancomicina o penicilina antiestafilocócica), utilizando un delta del 10%, en el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos causadas por bacterias gram-positivas.

Endocarditis infecciosa del lado derecho (RIE) por *Staphylococcus aureus* y bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada a RIE o a cSSTI

-Validez interna:

El diseño abierto podría haber introducido algún sesgo, a pesar de que el diagnóstico final y la evaluación de los resultados se hayan llevado a cabo por un comité independiente, ciego a la asignación del tratamiento.

La población de análisis de la variable principal fue la población ITT. En los estudios de no inferioridad, se prefiere que la población de análisis de la variable principal sea la población PP, ya que es más sensible para detectar diferencias de eficacia entre los dos grupos. De todas formas, la población PP también se analizó, como una variable secundaria, y en ambas poblaciones se demostró la no inferioridad.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

Se deben tener en cuenta las siguientes limitaciones:

No hay evidencia suficiente para apoyar su uso en bacteriemias en las que no se ha identificado el foco de la infección ni cuando el foco identificado es distinto de infección complicada de piel y tejidos blandos o endocarditis infecciosa del lado derecho.

No se dispone de información en infecciones sobre válvula protésica ni ha demostrado eficacia en endocarditis infecciosa del lado izquierdo.

La evidencia clínica del uso de daptomicina en el tratamiento de endocarditis infecciosa del lado derecho se limita a 19 pacientes incluidos en el estudio pivotal (población ITT). Con estos números tan reducidos, los intervalos de confianza al 95% son muy anchos (-34.6, 31.3).

Ya se han comunicado cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a daptomicina en pacientes con infecciones difíciles de tratar y tras la administración durante periodos

prolongados. En el estudio DAP-SST-01-02 se observó fracaso del tratamiento debido a persistencia o recurrencia de la infección por *S. aureus* en 15.8% (19/120) de los pacientes tratados con daptomicina. Seis de estos pacientes estaban infectados con cepas de *S. aureus* que desarrollaron MICs de daptomicina elevadas durante o después del tratamiento.

-Relevancia clínica de los resultados:

Daptomicina mostró ser no inferior al comparador (vancomicina o penicilina antiestafilocócica), utilizando un delta del 20%, en el tratamiento de endocarditis infecciosa de lado derecho por *S. aureus* y en bacteriemia por *S. aureus* cuando está asociada a endocarditis infecciosa del lado derecho o a infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

Cabe destacar que en los pacientes con MRSA la tasa de respuesta clínica fue mayor en el grupo de daptomicina que en el grupo de tratamiento convencional (44.4% frente a 31.8%), aunque debemos interpretar con precaución estos resultados, debido a que el estudio no fue diseñado para detectar diferencias de eficacia en esta población. También hay que tener en cuenta que el número de pacientes con endocarditis infecciosa del lado derecho causada por MRSA fue muy limitado.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Se dispone de una revisión sistemática en la que se evalúa la evidencia clínica y experimental de daptomicina en endocarditis y/o bacteriemia (Falagas, J Antimicrob Chemother 2006³⁹).

El autor concluye que la evidencia más fiable de la eficacia en estas indicaciones proviene del único estudio pivotal, y que a pesar de que daptomicina ha mostrado ser un antibiótico prometedor para el tratamiento de pacientes con bacteriemia y endocarditis por *S. aureus*, la evidencia clínica disponible es todavía limitada. Se necesitan más estudios controlados, especialmente en pacientes con infecciones por cocos gram-positivos multirresistentes, comparando daptomicina con las demás opciones disponibles. Además, señala la preocupación por el desarrollo de resistencia *de novo*. Por tanto recomienda precaución y el uso de daptomicina preferiblemente cuando los tratamientos estándar hayan fracasado, para preservar la utilidad de daptomicina en el futuro.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica:

Las guías de práctica clínica consultadas de mayor relevancia son las siguientes:

En infecciones de piel y tejidos blandos:

- Directrices de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA). CID 2005¹⁰
- Recomendaciones del panel de expertos sobre la clasificación y tratamiento óptimo de las infecciones de piel y tejidos blandos (Eron JL, J Antimicrob Chemother⁹).

En endocarditis y bacteriemia:

- Directrices de la Sociedad Europea de Cardiología sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (Eur Heart J, 2004³¹).
- Directrices de la AHA (American Heart Association) y la IDSA (Infectious Diseases Society of America). Circulation, 2005³²
- Directrices sobre el tratamiento antibiótico de la endocarditis en adultos de la Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana (J Antimicrob Chemother 2004³³).

-Evaluaciones previas por organismos independientes

- A nivel nacional: se dispone de la evaluación de daptomicina en el **Panorama Actual del Medicamento**⁴⁷ y en **Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud**⁴⁸. Ambas evaluaciones son anteriores a que se autorizase la indicación en endocarditis y bacteriemia, por lo que hacen referencia exclusivamente a la indicación infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. En el PAM se concluye que daptomicina aporta algunas mejoras (debido a su mecanismo de acción peculiar, que podría ser de utilidad en el caso de bacterias resistentes), pero no implica cambios sustanciales en la

terapéutica estándar. En Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud se concluye que por el momento no hay ventajas frente a vancomicina o penicilinas semisintéticas.

- Otros países:

Se dispone de la evaluación de daptomicina de *La Revue Prescrire*⁴⁶, el *London New Drugs Group*⁴⁴ y el *Scotish Medicines Consortium*^{45, 49}. Las dos primeras evaluaciones son anteriores a la autorización de la indicación en endocarditis y bacteriemia. La *Revue Prescrire* concluye que la daptomicina no aporta nada nuevo en el tratamiento de las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. No es más eficaz que los medicamentos con los que se ha comparado y produce daño muscular.

El *London New Drugs Group* concluye que podría considerarse el uso de daptomicina en casos en los que la vancomicina no sea adecuada y se pregunta si podría representar una alternativa coste-efectiva al linezolid en el tratamiento de rescate en caso de microorganismos gram-positivos resistentes a glicopéptidos (se refieren a la posología de 4 mg/kg/24h).

El *Scotish Medicines Consortium* ha publicado una recomendación para el Sistema Nacional de Salud escocés en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos y otra en endocarditis y bacteriemia. Para ambas indicaciones se recomienda el uso restringido en pacientes con sospecha o infección documentada por MRSA, con el asesoramiento de los microbiólogos locales o especialistas en enfermedades infecciosas.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

En los ensayos clínicos, 2.011 sujetos recibieron daptomicina, de los cuales 1.221 recibieron una dosis diaria de 4 mg/kg y 460 recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg. La frecuencia de las reacciones adversas fue similar entre daptomicina y los comparadores.

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza, náuseas, vómitos diarrea, infecciones fúngicas erupción cutánea, reacciones en el lugar de la perfusión, aumento de creatina fosfoquinasa (CPK) y niveles anormales de enzimas hepáticos. Después de la comercialización se ha notificado hipersensibilidad, anafilaxia, rabdomiolisis y neuropatía periférica.

Entre las reacciones adversas descritas con daptomicina, cabe destacar el aumento de los niveles de CPK asociado con dolor muscular, debilidad, miositis, mioglobinemia y rabdomiolisis. En los ensayos clínicos, se produjeron aumentos marcados de los niveles de CPK en plasma hasta más de 5 veces el valor límite normal, sin síntomas musculares, en 1.9% de los pacientes tratados con daptomicina frente al 0.5% de los pacientes que recibieron comparador. **Por tanto, se recomienda medir los niveles de CPK sérica** antes de iniciar el tratamiento y al menos una vez a la semana durante el tratamiento.

6.2. Precauciones de empleo en casos especiales

- Daptomicina no debe ser utilizada en neumonía, debido a que es inactivada por el surfactante pulmonar.
- La experiencia clínica en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (Clcr < 80 ml) es limitada, por lo que debe valorarse la relación beneficio/riesgo. En pacientes con infección complicada de piel y tejidos blandos se debe ajustar la posología si el Clcr < 30 ml/min. No hay datos en pacientes con bacteriemia o endocarditis con Clcr < 50 ml/min.
- No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos en insuficiencia hepática grave

- No se ha evaluado la eficacia y seguridad en menores de 18 años
- La evidencia en mayores de 65 años es limitada
- Se recomienda interrumpir el tratamiento con otros medicamentos que puedan producir miopatía, como por ejemplo estatinas y fibratos, durante el tratamiento con daptomicina.

7. AREA ECONÓMICA

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

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas en cSSTI por MRSA				
	Medicamento			
	Daptomicina	Vancomicina	Teicoplanina	Linezolid
Precio unitario (PVL + IVA)	Vial 350 mg: 82,74 € Vial 500 mg: 99,31 €	Vial 500 mg: 5,15 € Vial 1000 mg: 10,29 €	Vial 200 mg: 18,64 € Vial 400 mg: 37,81 €	Bolsa 600 mg: 43,93 €
DDD adulto (Paciente de 70 kg)	280 mg	2.000 mg	200 mg	1.200 mg
Coste DDD adulto (Coste de adquisición)	82,70 €	20,58 €	Dosis de carga: 37,81 € DDD: 18,64 €	87,86 €
Coste por 10 días de tratamiento	827 €	205,8 €	205,57 €	878,6 €

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas en endocarditis/bacteriemia por MRSA				
	medicamento			
	Daptomicina	Vancomicina	Teicoplanina	Linezolid
Precio unitario	Vial 350 mg: 82,74 € Vial 500 mg: 99,31 €	Vial 500 mg: 5,15 € Vial 1000 mg: 10,29 €	Vial 200 mg: 18,64 € Vial 400 mg: 37,81 €	Bolsa 600 mg: 43,93 €
DDD adulto (Paciente de 70 kg)	420 mg	2.000 mg	Dosis de carga: 800 mg DDD: 400 mg	1200 mg
Coste DDD adulto (Coste de adquisición)	99,31 €	20,58 €	Dosis de carga: 75,62 € DDD: 37,81 €	87,86 €
Coste por 6 semanas de tratamiento	4.171,02 €	864,36 €	1.625,83 €	3.690,12 €

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Daptomicina parece ofrecer una alternativa bactericida para el tratamiento de infecciones graves por MRSA. A pesar de que vancomicina se sigue considerando el tratamiento de elección para infecciones por MRSA, su actividad bactericida lenta, baja penetración en ciertos tejidos (hueso, LCR) y la aparición en los últimos años de cepas con sensibilidad disminuida a vancomicina (VISA, MIC 4-8 µg/ml), hace necesario disponer de alternativas bactericidas para el tratamiento de infecciones graves por MRSA que no responden a vancomicina. Aunque en la actualidad las cepas con sensibilidad disminuida a vancomicina no son muy frecuentes en nuestro medio, existe la posibilidad de que en un futuro próximo se incremente su prevalencia. Desafortunadamente, la resistencia a vancomicina no siempre se demuestra fácilmente con las pruebas habituales de los laboratorios de microbiología clínica, ya que muchas de las cepas que no responden al tratamiento con vancomicina muestran un fenómeno de heterorresistencia (h-VISA), que requiere una metodología especial para su detección. Estas cepas suelen presentar MICs para vancomicina más elevadas pero todavía aparentemente sensibles. Además, a pesar de que las cepas con MIC < 4 µg/ml tradicionalmente se han considerado sensibles a vancomicina, se ha sugerido que si la MIC de vancomicina frente a MRSA es > 1 µg/ml deben elegirse otros tratamientos en lugar de vancomicina, ya que un cambio en la MIC de 1 a 2 µg/ml reduce a la mitad la AUC/MIC y existe baja probabilidad de éxito terapéutico.

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSTI):

Linezolid, daptomicina y quinupristina/dalfopristina pueden ser considerados alternativas a vancomicina en infecciones graves de piel y tejidos blandos por MRSA. La eficacia de daptomicina ha mostrado ser similar a la de vancomicina en esta indicación. Linezolid es de eficacia similar a vancomicina, tiene la ventaja de poder ser administrado por vía oral, pero tiene otros inconvenientes como la falta de actividad bactericida y la toxicidad hematológica.

El papel de quinupristina/dalfopristina, debido a inconvenientes como la necesidad de administración por catéter venoso central, las interacciones farmacológicas y su perfil de efectos adversos, está muy limitado en la actualidad a casos en los que no se disponga de otra alternativa (fracaso o intolerancia a otros agentes). Además hay que tener en cuenta que un porcentaje no despreciable de MRSA expresan MLS_B-C, por lo que son resistentes a las estreptograminas del grupo B, como quinupristina.

Endocarditis y/o bacteriemia:

Vancomicina es el tratamiento de elección en bacteriemias y/o endocarditis por MRSA. Teicoplanina y linezolid se consideran alternativas. Sin embargo, la actividad bacteriostática de linezolid es motivo de preocupación en infecciones graves invasivas por *S. aureus* tales como endocarditis. Daptomicina ofrece una alternativa bactericida, aunque la evidencia en el tratamiento de estas infecciones es todavía limitada. Hay que tener en cuenta que ha sido autorizada exclusivamente para endocarditis del lado derecho y en bacteriemias cuyo foco de origen sea cSSTI o endocarditis infecciosa del lado derecho. La evidencia clínica del uso de daptomicina en el tratamiento de endocarditis infecciosa del lado derecho se limita a 19 pacientes incluidos en el ensayo clínico pivotal. No se ha demostrado la eficacia de daptomicina en pacientes con infecciones sobre válvulas protésicas ni en endocarditis infecciosa del lado izquierdo. A pesar de estas limitaciones, el valor de daptomicina en la actualidad es el tratamiento de situaciones clínicas graves para las que se considera necesario una acción bactericida, como es el caso de la endocarditis, para las que las alternativas en caso de infecciones que no responden a vancomicina son muy limitadas.

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

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por el Comité: junio/2008

Decisión adoptada por el Comité: **D-1. SE INCLUYE EN LA GFT CON RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS.**

- Se incluye como antibiótico restringido, para tratamiento de endocarditis infecciosa del lado derecho o sepsis de origen no respiratorio cuyo agente etiológico sea *Staphylococcus aureus* metilín-resistente, sólo cuando se presente resistencia clínica a vancomicina, o sensibilidad disminuida a la misma en pruebas microbiológicas, o función renal comprometida (CICr < 50 mL/min).
- No se incluye en la GFT para su uso en infecciones de piel y tejidos blandos.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. CPMP/EWP/558/95 rev 1. EMEA 2004. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055895en.pdf>. Consultado el 28/01/2008
2. Ficha técnica de Cubicin®. Laboratorio Novartis Europharm Ltd. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cubicin/cubicin.htm>. Consultado el 28/01/2008
3. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Cubicin. DCI: daptomicina. EMEA H/C/637; (Rev. V), 2008. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>. Consultado el 28/01/2008.
4. U.S. Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research. Cubicin (Daptomycin) injection (Medical Review). FDA Application Number: NDA 021572). Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>. Consultado el 01/02/2008.
5. U.S. Food and Drug Administration- Center for Drug Evaluation and Research. FDA Approved Drug Products. Cubicin® (daptomycin for injection): Label information. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> . Consultado el 13/04/2008.
6. Gemmell CG, Edwards GI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE et al. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. J Antimicrob Chemother. 2006;57:589-608.
7. Cunha BA. Methicillin-resistant staphylococcus aureus: clinical manifestations and antimicrobial therapy. Clin Microbiol Infect 2005;11(4):33-42.
8. Micek ST. Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Infect Dis 2007;45(3):S184-S190.
9. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, Tice AD, Volturo GA, et al. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. J Antimicrob Chemother. 2003;52:S1-S17.
10. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett AD, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis. 2005;41:1373-406.
11. Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, Thornsberry C, Sham DF, Nathwani D. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy. Int J Antimicrob Agents. 2003;22:406-19.
12. Raghavan M, Linden PK. Newer treatment options for skin and soft tissue infections. Drugs 2004;64:1621-42.

13. Daum RS. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2007;357:380-90.
14. French GL. Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections – the potential role of daptomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:1107-17.
15. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis.* 2004;38(12):1673-81.
16. Lipsky BA, Stoutenburg U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:240-5.
17. Daptomycin (Cubicin) for skin and soft tissue infections. *Med Lett Drugs Ther.* 2004;46(1175):11-12.
18. Schriever CA, Fernandez C, Rodvold K, Danzinger LH. Daptomycin: a novel cyclic lipopeptide antimicrobial. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005;62:1145-58.
19. Fenton C, Keating GE, Curran MP. Daptomycin. *Drugs;* 2004;64:445-55.
20. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GA, Tally F. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:283-8.
21. Owens RC Jr, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Postmarketing clinical experience in patients with skin and skin-structure infections treated with daptomycin. *Am J Med.* 2007;120:S6-S12.
22. Hair PI. Daptomycin. A Review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and *Staphylococcus aureus* Bacteraemia. *Drugs.* 2007;67:1483-1512.
23. Kern WV. Daptomycin: first in a new class of antibiotics for complicated skin and soft-tissue infections. *Int J Clin Pract.* 2006;60:370-8.
24. Garau J. Management of cSSTIs: the role of daptomycin. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2079-87.
25. Krige JE. Effectiveness and duration of daptomycin therapy in resolving clinical symptoms in the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:2147-56.
26. Martone WJ, Lamp KC. Efficacy of daptomycin in complicated skin and skin-structure infections due to methicillin-sensitive and –resistant *Staphylococcus aureus*: results from the CORE Registry. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2337-43.
27. Moreillon P, Que YA . Infective endocarditis. *Lancet.* 2004;363:139-49.
28. Mylonakis E, Carldelwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001;345:1318-30.
29. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;92:124-30.
30. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al.. The task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2004;25:267–76.
31. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy and management of complications. A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association—Executive Summary. Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2005; 111:3167-3184.
32. Elliott TS, Foweraker J, Gould FK, Perry JD, Sandoe JA; Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:971-981.
33. Toivonen M. How bacteraemia is reviewed by medicines licensing authorities in Europe. *International Journal of Antimicrobial Agents* 30S (2007) S103-S107.
34. Olaechea Astigarraga PM, Garnacho Montero J, Grau Cerrato S, Rodríguez Colomo O, Palomar Martínez M, Zaragoza Crespo R, et al. Study Group on Infections in Critical Patients; INfectious Diseases Working Group. Resumen de las recomendaciones

- GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos gram positivos en el paciente crítico. *Farm Hosp.* 2007;31:353-369.
35. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al.. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *CID* 2008;46:193-200.
 36. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006;355:653-65.
 37. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Vardakas KZ. Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:7-19.
 38. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:273-280.
 39. Segreti JA, Crank CW, Finney MS. Daptomycin for the treatment of gram-positive bacteremia and infective endocarditis: a retrospective case series of 31 patients. *Pharmacotherapy.* 2006;26:347-52.
 40. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med.* 2007;120:S28-S33.
 41. Sakoulas G, Golan Y, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Daptomycin in the treatment of bacteremia. *Am J Med.* 2007;120:S21-S27.
 42. Ben Mansour EH, Jacob E, Monchi M, Ledoux D, Canivet JL, De Mol P, et al. Occurrence of MRSA endocarditis during linezolid treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:372-73.
 43. London New Drugs Group. APC/DTC Briefing. Daptomycin for complicated skin and soft tissue infections. December 2006. Disponible en URL: <http://www.nelm.nhs.uk/Record%20Viewing/viewRecord.aspx?id=574595>. Consultado el 28/01/2008
 44. Daptomycin (Cubicin) - Complicated skin and soft tissue infections in adults. Scottish Medicines Consortium. Drug advice No. 248/06. Disponible en URL: <http://www.scottishmedicines.org.uk> Consultado el 28/01/2008
 45. Daptomycine (Cubicin). Infections graves à Gram positif: aucun avantage et des troubles musculaires. *Rev Prescrire.* 2007;27:731-5.
 46. Daptomicina (Cubicin®), en infecciones de piel y de tejidos blandos. *Panorama Actual Med* 2006;30:1013-16.
 47. Daptomicina. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Volumen 31, Nº 1/2007.
 48. Daptomycin (Cubicin) - treatment of staphylococcus aureus bacteraemia (SAB) when associated with right-sided infective endocarditis or with complicated skin and soft-tissue infection in adults. Scottish Medicines Consortium 2008. Drug advice No. 449/08. Disponible en URL: <http://www.scottishmedicines.org.uk> Consultado el 28/01/2008
 49. Anon. Choice of antibacterial drugs. *Treat Guidel Med Lett* 2007;5(57):33-50.
 50. Daptomycin. AHFS Drug Information, Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists. Electronic version, 2007. Disponible en: <http://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/search.htm?n=50&q=daptomycin&searchButton=Search>. Consultado el 07/03/2008.
 51. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Papagelopoulos PJ. Daptomycin for treatment of patients with bone and joint infections: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrobi Agents.* 2007;30:202-09.

ANEXO 1

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

La autora de este informe, **Cristina Martínez-Gil** declara:

- 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
-

ANEXO II

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia

5.2.b CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD Estudios 9801 y 9901		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	Sí	El objetivo principal de ambos estudios fue demostrar la no inferioridad de daptomicina frente a vancomicina o penicilinas semisintéticas (antiestafilocócicas) en el tratamiento de cSSTI causadas por bacterias gram-positivas.
-¿El comparador es adecuado?	Sí	Vancomicina se considera el tratamiento de elección para cSSTI por MRSA y las penicilinas antiestafilocócicas se consideran de elección en MSSA. La posología y duración del tratamiento son adecuadas.
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	Sí	Delta: 10%. Daptomicina se consideraría no inferior al comparador si el margen inferior del intervalo de confianza al 95% para la diferencia entre los dos grupos estaba por encima de -10 para la variable principal. Un delta de 10 se considera adecuado para antibióticos según la directriz sobre evaluación de medicamentos antibacterianos de la EMEA ¹
-¿El seguimiento ha sido completo?	Sí	
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocol</i>?	Sí	La variable principal de eficacia se analiza en las poblaciones m-ITT y CE (se puede considerar la población <i>per protocol</i>). En ambos análisis se demuestra la no inferioridad de daptomicina frente al comparador.
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?	Sí	El margen inferior del intervalo de confianza al 95% para la diferencia entre los dos grupos para la variable principal para las poblaciones de análisis CE y m-ITT fue -8,2 y -9, respectivamente, en el estudio 9801 y -4,3 y -7,2 en el estudio 9901. Todos los valores están por encima de -10.
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Teniendo en cuenta la baja proporción de MRSA aislados en estos estudios, hubiera sido preferible que el comparador hubiese sido una penicilina semisintética y se hubiera cambiado a vancomicina en caso de MRSA.

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO Estudios 9801 y 9901		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Sí	En nuestro medio, el tratamiento de elección en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos causadas por MSSA es cloxacilina y en infecciones causadas por MRSA es vancomicina o teicoplanina. Linezolid y quinupristina/dalfopristina son antibióticos de reserva.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	No	Al no tratarse de un estudio para demostrar superioridad, no se ha demostrado una diferencia clínica significativa con el tratamiento habitual.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Sí	La variable principal de eficacia, la respuesta clínica medida a los 7-12 días tras finalizar el tratamiento, es adecuada. Se consideró éxito clínico si los signos y síntomas de la infección se habían resuelto o si habían mejorado hasta el punto de no necesitar más tratamiento antibiótico. Esta definición de éxito se considera adecuada.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Sí	Los criterios de inclusión/exclusión son adecuados para definir una población con infección complicada de piel y tejidos blandos que requiere hospitalización y tratamiento intravenoso.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Sí	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Algunas de las entidades clínicas que se clasifican como infecciones complicadas de piel y tejidos blandos están poco representadas en la población reclutada. El tipo de infección más frecuente fue infección de herida, seguido de absceso importante. El porcentaje de aislados de MRSA fue pequeño.

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia

5.2.b CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD Estudio DAP-IE-01-02		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	Sí	El objetivo principal del estudio fue demostrar la no inferioridad de daptomicina frente a vancomicina o penicilinas semisintéticas en el tratamiento de bacteriemia y endocarditis infecciosa causadas por <i>S. aureus</i> .
-¿El comparador es adecuado?	Sí	
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	Sí	Delta: 20%. Daptomicina se consideraría no inferior al comparador si el margen inferior del intervalo de confianza al 95% para la diferencia entre los dos grupos estaba por encima de -20 para la variable principal.
-¿El seguimiento ha sido completo?	Sí	
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocolo</i> ?	Sí	La variable principal se analiza en la población ITT, aunque también se presentan los resultados en la población PP.
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?	Sí	El margen inferior del intervalo de confianza al 95% para la diferencia entre los dos grupos para la variable principal (población de análisis ITT) fue -10,2. En la población PP (una variable secundaria) el margen inferior fue de -15.6. Ambos valores están por encima de -20.
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO Estudio DAP-IE-01-02		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Sí	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	No	Al no tratarse de un estudio para demostrar superioridad, no se ha demostrado una diferencia clínica significativa con el tratamiento habitual.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Sí	La variable principal de eficacia, la respuesta clínica medida a los 42 días tras finalizar el tratamiento, es adecuada.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Sí	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Sí	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		No se dispone de evidencia para apoyar el uso de daptomicina en bacteriemias en las que no se ha identificado el foco de la infección, en endocarditis infecciosas del lado izquierdo ni en infecciones sobre válvula protésica. La evidencia disponible en pacientes con endocarditis infecciosa del lado derecho es muy limitada.