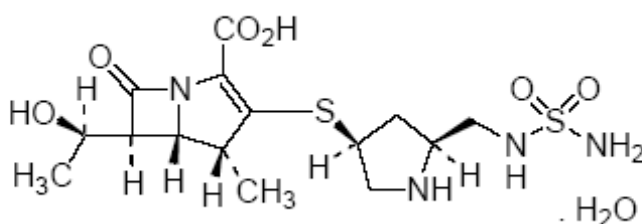


DORIPENEM

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
4.12.2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Doripenem o (4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-[[[(aminosulfonyl)amino]methyl]-3-pyrrolidiny]thio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate.



Indicación clínica solicitada:

- Neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a la ventilación mecánica –NAV-)
- Infecciones intra-abdominales complicadas (IIAc)
- Infecciones urinarias complicadas (ITUc)

Autores / Revisores: Inés María Montes Escalante*, Laila Abdel-Kader Martín**, Margarita Beltrán García***.

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Valme. **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). ***Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).

Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica. Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía tras un proceso de consulta pública.

Declaración conflicto de intereses de los autores: No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

Propuestas recibidas al borrador público: Ninguna.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Doripenem

Nombre comercial: Doribax

Laboratorio: Janssen-Cilag

Grupo terapéutico. Denominación: Antibiótico derivado de carbapenem. Código ATC: J01DH04

Vía de administración: Intravenosa.

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: centralizado EMEA, 25-07-2008

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 500 mg	10	661366	No disponible

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

El Doripenem es un agente antibacteriano derivado sintético del carbapenem.

Doripenem ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de la biosíntesis de la pared celular bacteriana. Doripenem inactiva muchas proteínas fijadoras de penicilina (PBP) esenciales, provocando la inhibición de la síntesis de la pared celular y la posterior muerte de la célula.

Doripenem in vitro demostró bajo potencial para antagonizar o ser antagonizado por otros agentes antibacterianos. Se ha observado actividad aditiva o sinergia débil con la Amikacina y el Levofloxacino frente a *Pseudomonas aeruginosa*, y con Daptomicina, Linezolid, Levofloxacino y Vancomicina frente a bacterias grampositivas.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas: El tiempo que la concentración plasmática de Doripenem supera la CMI del microorganismo infeccioso es el parámetro que mejor se correlaciona con eficacia en estudios preclínicos farmacocinéticas/farmacodinámicos.

Mecanismos de resistencia: Inactivación del principio activo por enzimas que hidrolizan los derivados del carbapenem, las PBPs mutantes o adquiridas, la reducción de la permeabilidad de la membrana externa y la expulsión activa. El Doripenem es resistente a la hidrólisis por la mayoría de betalactamasas. Las especies resistentes a otros derivados del carbapenem generalmente desarrollan co-resistencia al Doripenem.

Sensibilidad:

Especies frecuentemente sensibles	Especies cuya resistencia adquirida puede suponer un problema	Microorganismos intrínsecamente resistentes
Enterococcus faecalis ^{*§}	Acinetobacter baumannii*	Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus (sólo cepas sensibles a meticilina)*^	Acinetobacter spp	Stenotrophomonas maltophilia
Staphylococcus spp. (sólo cepas sensibles a meticilina)*^	Burkholderia cepacia ^{§+}	Legionella spp
S. pneumoniae*	Pseudomonas aeruginosa*	
Citrobacter diversus		
Citrobacter freundii		
Enterobacter aerogenes		
Enterobacter cloacae*		
H. influenzae		
E. coli		
K. pneumoniae*		
K. oxytoca		
Moraxella moraxellae		
P. mirabilis*		
P. vulgaris		
Providencia rettgeri		
Providencia stuartii		
Salmonella spp		
Serratia marcescens		
Shigella spp		
Bacteroides fragilis*		
Bacteroides caccae*		
Bacteroides ovatus		
Bacteroides uniformis*		
Bacteroides thetaiotaomicron*		
Bacteroides vulgatus*		
Peptostreptococcus magnus		
Peptostreptococcus micros*		
Porphyromonas spp		
Prevotella spp		
Sutterella wadsworthensis		

*especies contra las que ha demostrado actividad en ensayos clínicos

§ especies que muestran sensibilidad intermedia natural

+ especies con resistencia adquirida >50% en uno o varios estados miembros.

^ todos los estafilococos resistentes a penicilina se deben considerar como resistentes a Doripenem.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA¹ - AEMyPS: En las siguientes infecciones causadas por bacterias sensibles a Doripenem:

- Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis y bacteriemias.
- Infecciones intraabdominales complicadas.
- Neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica.

FDA²:

- Infecciones intraabdominales complicadas causadas por *E. Coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. caccae*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*, *S. intermedius*, *S. constellatus* y *P. micros*.
- Infecciones del tracto urinario, incluyendo pielonefritis causadas por *E. Coli* con bacteriemia concurrente, *K pneumoniae*, *P aeruginosa*, *P. mirabilis* y *A. baumannii*.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Una pauta de 500 mg cada 8 horas a pasar en un hora en el caso de ITU complicada y IIAc, y a pasar entre 1-4 h* en el caso de neumonía nosocomial (NN).

La duración habitual del tratamiento con Doripenem es de 5-14 días en función de la gravedad, el foco de infección y la respuesta clínica del paciente. Doripenem fue administrado durante un máximo de 14 días en ensayos clínicos, no habiéndose establecido la seguridad de tratamientos más prolongados.

*Una perfusión de 4 horas –basado en consideraciones farmacocinéticas/farmacodinámicas- puede ser más adecuada en infecciones por patógenos menos sensibles y en infecciones particularmente graves.

4.4 Farmacocinética.

Distribución:

La unión del Doripenem a las proteínas del plasma fue aproximadamente del 8,1% y es independiente de las concentraciones plasmáticas. El volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente de 16,8 l, similar al volumen del líquido extracelular en el hombre. El Doripenem penetra bien en varios líquidos y tejidos corporales, como el tejido uterino, el líquido retroperitoneal, el tejido prostático, el tejido vesicular y la orina.

Metabolismo:

La metabolización del Doripenem en un metabolito de anillo abierto sin actividad microbiológica se produce a través de la deshidropeptidasa-I. Doripenem experimenta poco o ningún metabolismo mediado por el Citocromo P450 (CYP450).

Eliminación:

El Doripenem se elimina inalterado principalmente por los riñones. La semivida de eliminación terminal plasmática media del Doripenem en adultos jóvenes y sanos es de 1 hora aproximadamente y el aclaramiento plasmático de 15,9 l/hora. El aclaramiento renal medio es de 10,3 l/hora. La magnitud de esta cifra, junto con la notable disminución de la eliminación del Doripenem que se observa cuando se administra simultáneamente con Probenecid, indica que el Doripenem sufre filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción. En adultos jóvenes y sanos que recibieron una dosis única de 500 mg de Doripenem, se recuperó en orina el 71% de la dosis como principio activo intacto y el 15% de la dosis como metabolito de anillo abierto. Los parámetros farmacocinéticos de Doripenem se mostraron lineales para un rango de dosis de 500 mg a 1 g perfundido intravenosamente durante 1 ó 4 horas.

El Doripenem no se acumula tras múltiples perfusiones intravenosas de 500 mg o 1 g administradas cada 8 horas durante 7 a 10 días en sujetos con función renal normal.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Características comparadas con otros medicamentos similares					
Nombre	Doripenem	Piperacilina/tazobactam	Imipenem/cilastatina	Meropenem	Levofloxacino
Presentación	vial 500 mg	Vial 4/0,5g	Vial 500 mg	Vial 500mg o 1g	Vial 500 mg
Posología	500 mg/8h infusión de 1-4 h	4 g/6h infusión 30 min	500 mg/6 infusión 30 min; 1 g/8h infusión 1h	1g/8g bolus IV de 3-5min, o infusión	500 mg/24h infusión 30 min.
Características diferenciales	Sólo adm iv. No experiencia de uso.	Sólo adm iv. Amplia experiencia de uso.	Adm iv o im Carbapenem de espectro más amplio. Amplia experiencia de uso.	Sólo adm iv. Amplia experiencia de uso.	Sólo adm iv. Amplia experiencia de uso. Posología en dosis única diaria.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En septiembre de 2008 se solicita una búsqueda bibliográfica al CADIME sobre eficacia y seguridad de utilización de Doripenem en las indicaciones autorizadas. Además se consultó el informe EPAR de la EMEA, informe CEDER de la FDA y ficha técnica del laboratorio.

En el informe de la EMEA se describen los EC pivotaes en la siguiente tabla:

Study	Design	Population	Posology (doripenem dosing vs)	N of subjects treated/completed	Primary endpoint
Dose finding study; phase 3					
DOR I-03	DB, randomised, comparative	cUTI	250mg over 1h q8h vs 500 mg over 1h q8h	121/107	Microb.response at TOC visit in ME at TOC population
Complicated urinary tract infections; phase 3					
DOR I-05	DB, randomised, DD, comparative	Complicated lower UTI (symptomatic, asymptomatic and pyelonephritis)	500 mg over 1h q8h vs levofloxacin 250 mg/q24h with option to switch to oral levofloxacin(250mg qd) after 9 doses of doripenem. Concomitant AB: not allowed except those that do not have activity against UTI-associated organisms	748/597	Microb.response at TOC visit in ME at TOC and mMITT populations.
DOR I-06	OL, single arm	Complicated lower UTI (symptomatic, asymptomatic and pyelonephritis)	500 mg over 1h q8h with option to switch to oral levofloxacin(250mg qd) after 9 doses of doripenem. Concomitant AB: not allowed except those that do not have activity against UTI-associated organisms	423/328	Microb.response at TOC visit in ME at TOC and mMITT populations
Complicated intra-abdominal infections; phase 3					
DOR I-07	DB randomised, DD, SRP; Option to discharge after 48h of treatment	cIAI and planned or recently performed drainage of an infection	500 mg over 1h q8h vs meropenem bolus injection 1g/q8h option to switch to amoxicillin/clavunate (875mg/125mg q12h) Concomitant AB: vancomycin for proven/(suspected) MRSA or <i>Enterococcus</i> infection	471/414	Clinical cure at TOC visit in ME at TOC and mMITT population

DOR I-08	DB randomise d, DD, SRP; Option to discharge after 48h of treatment	cIAI and planned or recently performed drainage of an infection	500 mg over 1h q8h vs meropenem bolus injection 1g/q8h option to switch to amoxicillin/clavunate (875mg/125mg q12h) Concomitant AB: vancomycin for proven/(suspected) MRSA or <i>Enterococcus</i> infection	475/412	Clinical cure at TOC visit in ME at TOC and mMITT population
Nosocomial pneumonia incl. VAP; phase 3					
DOR I-09	OL, randomise d, comparativ e, BEC	Non-ventilated HAP or early-onset VAP	500 mg over 1h q8h vs pip/tazo 4.5g over 30 min q6h with option to switch levofloxacin (750mg qd) after Day 3 7 to 14 days (iv+oral) Concomitant AB: amikacin (or other AG) for suspected <i>P.aeruginosa</i> required; vancomicin for suspected MRSA	444/382	Clinical cure at TOC visit in ME at TOC and mMITT population
DOR I-10	OL, randomise d, comparativ e	VAP	500 mg over 4 h q8h vs imipenem 500 mg over 30 min q6h or 1 g over 1h q8h 7 to 14 days (iv only) Concomitant AB: amikacin (or other AG) for suspected <i>P.aeruginosa</i> was allowed; vancomicin for suspected MRSA	525/353	Clinical cure at TOC visit in ME at TOC and mMITT population

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Infecciones intra-abdominales complicadas

La aprobación de las agencias reguladoras en esta indicación se basa en dos ensayos controlados DORI-07 y DORI-08 en pacientes de 18 años o mayores. Ambos estudios son randomizados, doble ciego, multicéntrico y de diseños idénticos. Los pacientes fueron estratificados en el momento de la randomización por región, sitio de la infección, gravedad de la infección (APACHE II score ≤ 10 versus >10). Los pacientes podían ser incluidos antes o después de un proceso quirúrgico siempre y cuando cumplieren los criterios de inclusión y exclusión. Además se ha realizado un análisis de los datos de estos dos estudios combinados. Sólo se ha encontrado publicado el estudio DORI-7, en el informe EPAR y CEDER se hace referencia a DORI-8 pero no se ha encontrado como tal descrito.

A continuación se muestran los datos principales de ambos estudios.

Tabla 1. DORI-7y DORI-8

Referencia: DORI-7: Lucasti C et al⁵. 2008

-Nº de pacientes: Se aleatorizaron 962 pacientes entre ambos estudios (DORI-7 n=476, DORI-8 n=486). En global, Doripenem (N=486), Meropenem (N=476).

-Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico e internacional.

-Tratamiento grupo activo Doripenem 500mg/8h y grupo control: Meropenem 1gr/8h. Si procede la terapia secuencial tras un mínimo de 3 días de tratamiento IV, se puede modificar el tratamiento oral con amoxicilina-clavulánico 875mg/12h. En total, la duración del tratamiento será de 5-14 días. En ambas ramas se permite el uso de Vancomicina si se documenta o sospecha infección por MRSA o *Enterococcus*.

-Criterios de inclusión: Pacientes >18 años con evidencia clínica de infección abdominal complicada, sometidos a cirugía en las 24h anteriores a la inclusión del estudio y que requieran terapia antibiótica adicional a la intervención.

-Criterios de exclusión: procesos intra-abdominales en los que la etiología primaria no es probable que fuera infecciosa, pancreatitis necrotizante, absceso pancreático, APACHE >30 , fallo hepático, respiratorio, shock séptico, infección por patógeno resistente a los antibióticos de estudio, necesidad de antibióticos concomitantes diferentes a Vancomicina.

-Pérdidas:

-Tipo de análisis: No-inferioridad (el límite inferior del IC95% debe tener un valor $\geq -15\%$ y el intervalo debe incluir al valor cero para que se considere no inferior y estadísticamente significativo).

-Variable principal de eficacia: Respuesta clínica en el test de curación en una visita entre los 21-60 días después de finalizar el tratamiento en la población ME y mMITT

-Variables secundarias de eficacia: Respuesta clínica en el test de curación a los 21-60 días, respuesta clínica temprana (7-14 días) y respuesta microbiológica en las poblaciones ME y CE.

Resultados			
Variable evaluada en el estudio	Doripenem	Meropenem	RAR (IC95%)
Resultado principal: Respuesta clínica en el test curación a 21-60 d:			
DORI-7			
- ME at TOC	140/163 (85.9%)	133/156 (85.3%)	0.6% (-7.7 a 9)
- mMIIT at TOC	152/195 (77.9%)	150/190 (78.9%)	-1.0% (-9.7 a 7.7)
DORI-8			
- ME at TOC	135/162 (83.3%)	127/153 (83.0%)	0.3% (-8.6 a 9.2)
- mMIIT at TOC	149/200 (74.5%)	140/185 (75.7%)	-1.2% (-10.3 a 8.0)
Pooled data:			
- ME at TOC	275/325 (84.6%)	260/309 (84.1%)	0.5% (-5.5 a 6.4)
- mMIIT at TOC	301/350 (76.2%)	290/375 (77.3%)	-1.1% (-7.4 a 5.1)
Resultados secundarios de interés: Respuesta clínica en el test curación a los 21-60 días: Pooled data:			
- CE at TOC visit	324/380 (85.3%)	326/378 (86.2%)	-1.0% (-6.2 a 4.3)
<p>m-ITT: población modificada por intención a tratar (pacientes randomizados que recibieron al menos 1 dosis del fármaco).</p> <p>c-mITT: mITT clínica (todos los pacientes de mITT con evidencia clínica de infección de piel complicada o intraabdominal).</p> <p>m-MITT: mITT microbiológica (todos los pacientes de mITT con ≥ 1 bacteria aislada identificada en la base).</p> <p>CE: población clínicamente evaluable (pacientes randomizados que cumplían los criterios definitorios de IIAC, recibieron el tratamiento adecuadamente y en la visita TOC tenían suficientes datos para evaluar los resultados clínicos)</p> <p>ME: población microbiológicamente evaluable (pacientes de CE en los que se identificó al menos un microorganismo susceptible a ambos antibióticos y con un aislamiento de cultivo intra-abdominal en la visita basal).</p> <p>TOC: visita de test de curación. Entre los días 28-42 tras la última dosis del fármaco en estudio.</p>			

En el informe de la FDA decidieron realizar un segundo análisis, después de redefinir las poblaciones ME y mMITT en base a los criterios que ellos consideran adecuados. Se obtuvieron tasas de curación inferiores a las obtenidas por el patrocinator, principalmente en el caso de Doripenem, aunque seguían siendo no significativas y seguían cumpliendo los márgenes de no inferioridad de -15%, como muestra la tabla siguiente:

Population	Doripenem N/m (%)	Meropenem N/m (%)	Treatment difference^a %	95%CI^b
DORI-07				
Microbiologically Evaluable	130/157(82.8)	128/149(85.9)	-3.1	(-11.3;5.2)
Microbiological modified ITT	143/194(73.7)	149/191(78.0)	-4.3	(-12.8;4.3)
DORI-08				
Microbiologically Evaluable	128/158(81.0)	119/145(82.1)	-1.1	(-9.8, 7.8)
Microbiological modified ITT	143/199(71.9)	138/186(74.2)	-2.3	(-11.2;6.6)
Combined				
Microbiologically Evaluable	258/315(81.9)	247/294(84.0)	-2.1	(-8.1,3.9)
Microbiological modified ITT	286/393(72.8)	287/377(76.1)	-3.4	(-9.5,2.8)

^a Doripenem minus Meropenem

^b Two-sided 95%CI calculated without continuity correction.

En los dos grupos de tratamiento las tasas de curación fueron menores en los pacientes >75 años. Las tasas de curación fueron similares en ambos brazos en los distintos subgrupos analizados por edad, sexo, raza, escala APACHE, estrato y lugar de la infección.

Los pacientes tratados por vía IV exclusivamente, son una minoría de la población total. Un total de 160 pacientes: 74 (6,4%) en el grupo de Doripenem y 86 (5,65%) en el grupo de Meropenem. La tasa de curación en la población ME en este grupo de pacientes es menor (71,6% (53/74) en el grupo de Doripenem que en el grupo de Meropenem 77,9% (67/86) que en la población total.

La siguiente tabla resume los resultados microbiológicos por patógeno en los dos estudios combinados.

	Doripenem			Meropenem		
	N	n	%	N	n	%
Gram-positive, aerobic	176	150	85.2	168	131	78.0
Viridans group strep	109	93	85.3	90	71	78.9
<i>S. constellatus</i>	10	9	90.0	7	5	71.4
<i>S. intermedius</i>	36	30	83.3	29	21	72.4
<i>E. faecalis</i>	20	16	80.0	17	13	76.5
Gram-positive, anaerobic	73	61	83.6	82	62	75.6
<i>P. micros</i>	13	11	84.6	14	11	78.6
Gram-negative, aerobic	375	322	85.9	316	265	83.9
Enterobacteriaceae	315	271	86.0	274	234	85.4
<i>E. coli</i>	216	189	87.5	199	168	84.4
<i>K. pneumoniae</i>	32	25	78.1	20	19	95.0
Non-fermenters	51	44	86.3	39	28	71.8
<i>P. aeruginosa</i>	40	34	85.0	32	24	75.0
Gram-negative, anaerobic	245	209	85.3	251	210	83.7
Bacteroides fragilis group	173	152	87.9	181	152	84.0
<i>B. caccae</i>	25	23	92.0	19	18	94.7
<i>B. fragilis</i>	67	56	83.6	68	54	79.4
<i>B. thetaiotaomicron</i>	34	30	88.2	36	32	88.9
<i>B. uniformis</i>	22	19	86.4	18	15	83.3
Non-fragilis Bacteroides	14	13	92.9	13	9	69.2
<i>B. vulgatus</i>	11	11	100.0	8	6	75.0

Modified table 13 from Sponsor's Clinical Summary Report

N=The number of unique baseline isolates ; n=the number of pathogens with a favorable microbiological outcome.

Tener en cuenta el mejor resultado microbiológico de Doripenem vs Meropenem para Pseudomonas y al contrario para Klebsiella.

Infecciones complicadas del tracto urinario

Para la aprobación de Doripenem en la indicación de infecciones del tracto urinario complicada hay un ensayo clínico en fase 2 para evaluar la dosificación (DORI-03), un ensayo en fase 3 randomizado, doble ciego (DORI-05) y un fase 3, abierto de un solo brazo (DORI-06).

A continuación se muestran los datos del estudio DORI 05.

Tabla 2.

Referencia⁶ : DORI-05

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

-Nº de pacientes: 753 pacientes randomizados (Doripenem n=377, Levo n=376), de los cuales 748 fueron tratados (597 completaron el estudio).

-Diseño: Fase III, doble ciego, randomizado, multicéntrico e internacional.

-Objetivo: Para determinar la respuesta microbiológica en la test de curación (5 a 11 días después de la finalización del tratamiento) en pacientes con complicaciones del tracto urinario inferior y pielonefritis , después de un tratamiento de 10 días de duración.

-Tratamiento; grupo activo: Doripenem IV 500 mg/8h y **grupo control:** Levofloxacin IV 250 mg/24 h. Después de 9 dosis de terapia IV, los pacientes podían cambiar a Levofloxacin oral 250 mg/24h, si estaban afebriles (<37,8°C) por lo menos 24 h, si estaban asintomáticos de la infección urinaria (ITU) o presentaban mejoría respecto al momento basal y más de 1 cultivo de orina sin crecimiento a las 24 h o con un número de colonias<10⁴ CFU/mL.

-Criterios de inclusión: pacientes ≥ 18 años con signos clínicos y / o síntomas de ITU o pielonefritis y con un cultivo de orina obtenido dentro de las 48 horas antes del inicio de la administración de la primera dosis del medicamento en estudio. A partir del cual se aisló la bacteria con un crecimiento ≥ 102 UFC / mL.

-Criterios de exclusión: Infección fúngica, catéter vesical permanente, ClCr <10mL/h, infección que requiera tratamiento antibiótico sistémico, incluso si la bacteriemia está producida por la misma bacteria que la ITU, sospecha o confirmación de absceso perirrenal o intrarenal y/o sospecha o confirmación de prostatitis.

-Tipo de análisis: No inferioridad. El límite inferior del IC95% debe tener un valor > -10% y el intervalo debe incluir al valor cero para que se considere no inferior y estadísticamente significativo.

-Variable principal de eficacia: Tasa de curación microbiológica en el test de curación (5 a 11 días después de la finalización del tratamiento) en las poblaciones ME y mMITT.

Variable evaluada en el estudio	Doripenem (N=377 pac.)	Levofloxacin (N=376 pac.)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto
Resultado principal: Respuesta microbiológica en el Test de curación			
- ME at TOC	230/280 (82,1%)	221/265 (83,4%)	-1,3% (-8%- 5,5%)
- MIIT. At TOC	259/327(79,2%)	251/321 (78,2%)	1,0% (-5,6%-7,6%)
Resultados secundarios: Respuesta clínica en el test de curación			
- CE at TOC	272/286 (95,1%)	240/266 (90,2%)	4,9%(0,2%-9,6%)
ME at TOC: Se evalúan aquellos pacientes randomizados evaluables desde punto de vista microbiológico (listado en el informe EPAR), en la visita del test de curación (que debe ser entre 6-9 días desde la última dosis de fármaco). MIIT at TOC: Se analizan todos los pacientes randomizados que recibieron alguna dosis de fármaco y con un cultivo de orina previo al tratamiento evaluable, incluyendo aquellos que no cumplían la definición de ITU, o que habían violado el protocolo por ejemplo por administración concomitante con otros fármacos. CE at TOC: "Clinically Evaluable at Test-of-Cure": Se analiza a la población con mejoría clínica en la visita TOC pero sin cultivo de orina interpretable.			

Doripenem fue no inferior a Levofloxacin, porque ninguno de los límites inferiores de los intervalos de confianza supera el -10%, predefinido como límite de no inferioridad.

El estudio DORI-06 fue un EC, abierto, de un solo brazo, multicéntrico, en fase 3. Administra Doripenem 500 mg/8h IV, para el tratamiento de ITU en adultos. Estos pacientes fueron comparados con los pacientes que recibieron Levofloxacin en el EC DORI-05. El estudio incluye un total de 423 pacientes. Este ensayo se realiza con el único objetivo de ratificar los datos obtenidos en el EC DORI-05.

Neumonía nosocomial

La aprobación de Doripenem en esta indicación se basa en dos ensayos abiertos de no inferioridad en fase 3 y los resultados del análisis conjunto de estos dos ensayos.

Las poblaciones incluidas en los dos estudios fueron similares, pero diferentes en relación con la gravedad de enfermedad. DORI-09 incluye pacientes con neumonía nosocomial (NN) sin ventilación y pacientes con ventilación asistida de comienzo reciente (<5 días), mientras que DORI-10 incluye pacientes NN asociada a ventilación mecánica (NAV) de comienzo tardío.

Tabla 3. DORI-9

Referencia: Réa-Neto A et al⁷. 2008

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

-Nº de pacientes: Se randomizaron 448 pacientes. Doripenem n= 225, P/T n=223

-Diseño: Fase III, abierto, randomizado, multicéntrico e internacional.

-Tratamiento; grupo activo: Doripenem IV 500 mg/8h, en infusión de 1 h, **grupo control:** Piperacilina/tazobactam 4/0,5 g /6h, en infusión de 30 min. La adición al tratamiento de Vancomicina o aminoglucósidos está permitida si se sospecha infección por MRSA o P. aeruginosa. Después de 72 h de terapia IV, los pacientes podían cambiar a Levofloxacin oral 750 mg/24h. Duración del tratamiento: 7-14 días.

-Criterios de inclusión: Pacientes hospitalizados >18 años, con signos y síntomas de NP, sin ventilación mecánica y NAV de inicio temprano (<5 días) y con infiltrado pulmonar radiológicamente confirmado. Si el paciente no está intubado debe tener CPIS>5. También se incluyeron los pacientes procedentes de residencias o instalaciones de atención a enfermos crónicos con neumonía.

-Criterios de exclusión: Si la neumonía estaba causada por patógenos resistentes a Meropenem o Piperacilina/tazobactam (a excepción de los MARSAs), si precisaban de antibioterapia concomitante (distinta a Vancomicina o Amikacina) o había recibido antibioterapia durante ≥24 h en las 72 previas a la randomización del estudio, APACHE score <8 o >25, ventilación mecánica ≥5 días, obstrucción bronquial, o antecedentes de neumonía obstructiva, enfermedad pulmonar cavitaria, carcinoma de pulmón u otra neoplasia maligna con metástasis pulmonares, síndrome de distress respiratorio, fibrosis quística, neumonía por *Pneumocistis jirovecii* (carinii), infección por legionella, tuberculosis activa, pacientes inmunocomprometidos, necesidad de diálisis, poca esperanza de vida, función hepática alterada, neutropenia, trombocitopenia, hipersensibilidad moderada a grave a beta-láctamicos, haber recibido tratamiento con Piperacilina/tazobactam, algún carbapenem o fármaco en investigación para la infección actual en los 30 días anteriores al estudio.

-Tipo de análisis: De NO inferioridad (el margen predefinido de no inferioridad fue -20%).

Variable evaluada en el estudio	Doripenem (N=225 pac.)	Piperacilina/Tazobactam (N=223 pac.)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto
Resultado principal: Curación clínica			
- CE at TOC	109/134 (81,3%)	95/119 (79,8%)	1,5% (-9,1%- 12,1%)
- cMITT at TOC	148/213(69,5%)	134/209 (64,1%)	5,4% (-4,1%-14,8%)
Resultados secundarios: Curación clínica			
- ME at TOC	69/84 (82,1%)	65/83 (78,3%)	3,8%(-9,4%-17,1%)
-mMITT at TOC	94/139 (67,6%)	97/144 (67,4%)	0,3% (-11,4%-11,9%)

ITT: Pacientes randomizados que recibieron al menos una dosis de tratamiento.
cMITT (Clinical Modified Intent-to-Treat): Pacientes randomizados que recibieron al menos 1 dosis de fármaco y con criterios clínicos de neumonía.
mMITT: Pacientes incluidos en el cMITT con patógeno identificado y antibiograma al inicio del estudio.
CE at TOC: Pacientes incluidos en el cMITT que recibieron el tratamiento de forma correcta y completa, con formación suficiente en la visita TOC para determinar el resultado clínico.
ME at TOC: Pacientes incluidos en el CE at TOC que presenten al menos un cultivo al inicio del estudio con un microorganismo susceptible a ambos fármacos del estudio.
TOC (Test of Cure): Visita realizada a los 6-20 días tras completar el tratamiento antibiótico.

Tabla 4. DORI10

Referencia: Chastre J et al⁸. 2008

-Nº de pacientes: Se randomizaron 531 pacientes. Doripenem n=264, Imipenem n=267.

-Diseño: Fase III, abierto, randomizado, multicéntrico e internacional.

-Tratamiento; grupo activo: Doripenem IV 500 mg/8h, en infusión de 4 h, **grupo control:** Imipenem 500mg/6h o 1g/8h según política antibiótica del centro. La adición al tratamiento de Vancomicina o aminoglucósidos está permitida si se sospecha infección por MRSA o P. aeruginosa. Duración del tratamiento de 7-14 días

-Criterios de inclusión: Pacientes hospitalizados >18 años, con criterios clínicos y radiológicos de neumonía asociada a la ventilación (NAV), en ventilación mecánica durante más de 24h o con destete en las 72h previas a la inclusión y con CPIS>5. Todos los pacientes con criterios clínicos y radiográficos de NAV deben tener una muestra de secreciones del tracto respiratorio inferior.

-Criterios de exclusión: Pacientes con NAV causada por patógenos resistentes a Imipenem o Meropenem, APACHE store <8 o >29, enfermedad pulmonar estructural (distinta de enfermedad pulmonar obstructiva crónica), síndrome de distress respiratorio, shock séptico, enfermedad renal terminal (incluyendo cualquier forma de diálisis), enfermedad pulmonar cavitaria, cáncer de pulmón, fibrosis quística, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (carinii), inmunocomprometidos o tratamiento con agente inmunosupresor, cualquier enfermedad con muy mal pronóstico o que requiera Drotrecogina alfa, si habían recibido terapia antibiótica sistémica ≥24h en las 48h anteriores a la randomización, con escasa esperanza de vida, pacientes con afectación hepática significativa, neutropenia o trombocitopenia.

-Tipo de análisis: de NO inferioridad (el margen predefinido de no inferioridad fue -20%).

Variable evaluada en el estudio	Doripenem (N=264 pac.)	Imipenem/cilastina (N=267pac.)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto
Resultado principal Curación clínica:			
- CE at TOC	86/126 (68,3%)	79/122(64,8%)	3,5% (-9,1%- 16,1%)
- cMITT	144/244(59,0%)	144/249 (57,8%)	1,2% (-7,9%-10,3%)
Resultados secundarios de interés: Curación clínica			
- ME at TOC	80/116 (69,0%)	71/110 (64,5%)	4,4%(-8,7%-17,6%)
- mMITT at TOC	117/202 (57,9%)	118/201 (58,7%)	-0,8% (-10,9%-9,3%)

ITT: Pacientes randomizados que recibieron al menos una dosis de tratamiento.
cMITT (Clinical Modified Intent-to-Treat): Pacientes randomizados que recibieron al menos 1 dosis de fármaco y con criterios clínicos de neumonía.
mMITT: Pacientes incluidos en el cMITT con patógeno identificado y antibiograma al inicio del estudio.
CE at TOC: Pacientes incluidos en el cMITT que recibieron el tratamiento de forma correcta y completa, con formación suficiente en la visita TOC para determinar el resultado clínico.
ME at TOC: Pacientes incluidos en el CE at TOC que presenten al menos un cultivo al inicio del estudio con un microorganismo susceptible a ambos fármacos del estudio.
TOC (Test of Cure): Visita realizada a los 7-14 días tras completar el tratamiento antibiótico.

Sin embargo, un grupo asesor de la FDA ha cuestionado estos datos, señalando incoherencias en la inclusión pacientes en los diferentes centros de reclutamiento, control inadecuado del factor de confusión del uso concomitante de otros agentes antimicrobianos, falta de un criterio estandarizado de diagnóstico de neumonía nosocomial / NAV, entre otros. Además, las tasas de curación clínica y microbiológica por patógeno no se consideran datos fiables, pues el número de sujetos es demasiado bajo.

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

Infección intra-abdominal complicada

La eficacia de Doripenem en infecciones intra-abdominales se ha evaluado en dos ensayos clínicos en fase III de características muy similares (sólo uno de ellos ha sido publicado, los datos del ensayo no publicado así como los datos del “pool data” han sido tomados del informe EPAR y CEDER). Ambos ensayos se han diseñado con la **hipótesis de la no-inferioridad** de Doripenem frente a Meropenem. Tanto en la variable primaria (tasa de curación microbiológica) como en las secundarias, **Doripenem ha demostrado ser no inferior a Meropenem para el tratamiento de las IIAC.**

Las observaciones y comentarios más importantes a ambos ensayos se detallan a continuación:

- En peritonitis secundarias complicadas (supusieron el mayor proceso infeccioso en ambos estudios 44.8%), se recomienda el empleo de Imipenem (500mg/6h iv) o Meropenem (1 gr/8h), por lo que se considera que **el comparador está bien elegido** en ambos ensayos⁸. El cambio a Amoxi-clavulánico vía oral también se considera adecuado pues sólo podrá realizarse tras evidenciar mejoría clínica y se puede considerar que el paciente sigue cubierto correctamente.
- De los pacientes incluidos en el estudio, **sólo un 9.6% presentaban APACHE II>10**. Esto puede suponer una limitación en el estudio ya que aquellos pacientes más graves (APACHE >15), no están representados en el estudio.
El porcentaje de pacientes con APACHE II>10 en el grupo Doripenem fue de 10.8% y en el de Meropenem de 8.4%. En el análisis de sensibilidad se observan que estas diferencias no fueron significativas.
- Los antibióticos concomitantes más frecuentes en ambos estudios fueron: metronidazol (9.5%), Vancomicina (9.5%), ciprofloxacino (5.5%) y Piperacilina-tazobactam (4.5%).
- En el análisis ME at TOC, un 75% de los pacientes recibieron tratamiento oral con amoxi-clavulánico. La duración global media del tratamiento (tanto iv como oral) fue de 11 días.
A pesar de que sólo 74 pacientes (un 11.7% en el análisis ME at TOC), recibieron únicamente terapia IV, como la modificación a terapia oral debía ir acompañada de mejoría clínica y los espectros son similares, se puede considerar que el resultado hubiera sido el mismo si la terapia IV no hubiera sido sustituida.
- Al analizar la efectividad microbiológica mediante análisis ME at TOC, Doripenem ha demostrado no ser inferior a Meropenem frente a los patógenos frecuentemente causantes de IIAC como: E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa, B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. caccae, B. uniformis, B.vulgatus, E. faecalis, S. intermedium, S.constellatus y P. micros.

Infección urinaria complicada

Comentarios al estudio:

- El ensayo se diseñó como un estudio de no inferioridad tomando como margen bilateral un 10% en el IC 95%. En ninguna de las variables se supera este 10% y en las variables principales el IC 95% incluye al valor cero, por lo que se considera que Doripenem no es inferior a Levofloxacino en las variables estudiadas.
- Una importante limitación del ensayo es que la mayoría de los pacientes pasaron a Levofloxacino oral independientemente de la rama en la que estuvieran, tal como se especifica en el protocolo: tras recibir un mínimo de 9 dosis de Doripenem, los pacientes podían modificar su tratamiento a Levofloxacino oral.

De los 597 pacientes que completaron el estudio, solo 67 (un 8.9% de los pacientes que iniciaron el estudio) lo hicieron con terapia IV (33 para Doripenem y 34 pacientes en Levofloxacin), el resto 530 (70.4% respecto al total de pacientes que iniciaron el estudio) modificaron la terapia a Levofloxacin oral.

Por tanto los resultados de las variables de eficacia podrían verse alterados por esta modificación del tratamiento, aunque según el informe EPAR se puede asumir que los resultados serían los mismos pues al cambio a la vía oral siempre le precede una mejoría clínica.

- La tasa de erradicación global a *E. Coli* para Doripenem y Levofloxacin es de 84.4% y un 87.2% respectivamente (IC 95% -10% a 4,5%). Al analizar por subgrupos, en aquellos aislamientos con *E. Coli* resistente a Levofloxacin la tasa de erradicación para Doripenem baja a un 55%. Aunque el número de *E. Coli* aislados resistente a levo es bajo (lo cual puede interferir en la interpretación de los resultados), éste es un factor importante a tener en cuenta por el aumento en la tasa de *E. Coli* resistente a Levofloxacin que existe en nuestro medio.
- En el EPAR se hace un análisis global de los estudios DORI-5 Y DORI-6, y los resultados para la variable principal son:

Variable evaluada en el estudio	Doripenem(DORI-5 + DORI-6)	Levofloxacin (DORI-5)	RAR (IC95%)
Resultado principal: curación microbiológica:			
- ME at TOC	439/530 (82.8%)	221/265 (83.4%)	0.6% (-6.4% a 5.2%)
- MIT at TOC	537/664 (80.9%)	251/321 (78.2%)	2.7% (-3.0% a 8.3%)

Al no disponer del ensayo clínico original, no se puede contrastar el siguiente comentario que aparece en el EPAR: "si se considerarán como fallos aquellos pacientes que presentan una infección emergente en el periodo ventana de la fase TOC (de 6-9 días desde la última dosis del fármaco), la variable principal erradicación microbiológica mediada por ME at TOC para Doripenem y Levofloxacin tomaría los valores 77.5% frente a 82.6% respectivamente (IC 95% -11.2 a 0.9%), lo cual sugiere que la actividad de Doripenem sería menor que la de Levofloxacin, o dicho de otro modo que la erradicación de microorganismos tiene un efecto a corto plazo y las re-infecciones o nuevas infecciones son comunes tras discontinuar la terapia con Doripenem".

- Las guías de práctica clínica⁸, recomiendan como primera línea de tratamiento de las ITU complicadas entre otros Imipenem (que hubiera sido su comparador ideal). El uso de Levofloxacin lo dejan como alternativa y en dosis de 750mg/24h iv. La pauta de 250 mg/día vía oral la indican para ITU no complicadas de tratamiento ambulatorio.

Neumonía nosocomial

Las guías de práctica clínica⁹ recomiendan:

- Imipenem 500mg/6h o Meropenem 1gr/8h, y en caso de sospecha de Legionella añadir una fluorquinolona
- Como tratamiento alternativo: Cefepime o altas dosis de Piperacilina/tazobactam + Tobramicina. Si sospecha de Legionella añadir fluorquinolona.

La principal limitación de ambos ensayos es que su diseño es abierto y se pretende demostrar la hipótesis de no-inferioridad.

Respecto a los criterios de inclusión, se considera que un valor de CPIS>=6 es subjetivo de neumonía nosocomial, en ambos ensayos el criterio de inclusión es CPIS>5.

En ambos ensayos el porcentaje de sujetos excluidos del análisis CE at TOC fue muy alto 53 % para DORI-9 y 43% en DORI-10. La primera causa en DORI-10 y la segunda en DORI-9 fue el uso de antibióticos no permitidos en el protocolo del estudio.

DORI-10: La mayor parte de los pacientes de la población CE presentaban NAV de aparición tardía (60.9%) (>=5 días), el 51,6% presentó un APACHE>15 en la inclusión al estudio. En general los criterios de gravedad de la población en estudio se consideran adecuados. Los microorganismos aislados en ambas ramas del estudio fueron similares.

DORI-9: Los pacientes de la población CE o bien no tenían ventilación mecánica (78%) o tenían NAV de aparición temprana (22%). Entorno al 25% de los pacientes presentaron un APACHE >15 al inicio del estudio.

En el tratamiento concomitante se observan diferencias entre ambos estudios:

- DORI-9: en la población CE se administraron aminoglucósidos a un 78% y un 85% de los pacientes en tratamiento con Doripenem y P/T respectivamente. La cobertura con Vancomicina se produjo en el 13 % (Doripenem) y el 18% (P/T) respectivamente.
- DORI-10: en la población CE se administraron aminoglucósidos a 25 pacientes de la rama de Doripenem (20%) y a 30 pacientes de la rama Imipenem (25%). La terapia anti-MRSA fue administrada a un 29% y un 28% de los pacientes de las ramas Doripenem e Imipenem respectivamente.

La cobertura frente a pseudomonas fue mucho mayor en el ensayo DORI-9.

En ambos ensayos, las tasas de curación clínica y microbiológica por patógeno son superiores para Doripenem, pero se debe resaltar que el número de pacientes es muy bajo para que este resultado sea concluyente. A continuación se resumen los resultados:

	Curación clínica (DORI-10)		Curación microbiológica (DORI-10)		Curación microbiológica (DORI-9)	
	Doripenem	Imipenem	Doripenem	Imipenem	Doripenem	P/T
	N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)
MSSA	7/17 (41.2%)	12/21 (57.1%)	12/17 (70.6%)	15/21 (71.4%)	13/14 (92.9%)	15/15 (100%)
E. cloacae	11/16 (68.8%)	7/10 (70%)	12/16 (75%)	7/10 (70%)	11/11 (100%)	5/6 (83.3%)
E. coli	9/12 (75%)	10/17 (58.8%)	9/12 (75%)	10/17 (58.8%)		
K. pneumoniae	10/15 (66.7%)	5/10 (50%)	12/15 (80%)	6/10 (60%)	11/14 (78.6%)	7/11 (63.6%)
H. influenzae	22/32 (68.8%)	26/37 (70.3%)	25/35 (78.1%)	30/37 (81.1%)		
P. aeruginosa	16/20 (80%)	6/14 (42.9%)	13/20 (65%)	5/14 (35.7%)	15/18 (83.3%)	12/17 (70.6%)

N= número de pacientes con aislamiento de ese microorganismo al inicio del estudio

n= número de pacientes con resultado favorable

En cuanto a la aplicabilidad de los ensayos a la práctica del hospital, Doripenem sería aplicable en nuestro medio hospitalario en las indicaciones aprobadas en ficha técnica en infecciones complicadas que precisan de antibacterianos de amplio espectro y/o con actividad antipseudomonas, siempre que los pacientes no tengan antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a beta-lactámicos. Los resultados obtenidos en los EC son clínicamente no inferiores a otros antiinfecciosos de amplio espectro, con actividad antipseudomonas, con amplia experiencia de uso y ya disponibles en el mercado.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

La única revisión encontrada ha sido la publicada por Keam SJ¹⁰, basada en los ensayos clínicos pivotaes randomizados presentados en los apartados anteriores y concluye: Doripenem no es menos eficaz que otros agentes antibacterianos, incluyendo Meropenem, Imipenem/cilastin, Piperacilina / tazobactam o Levofloxacino en infecciones abdominales complicadas, infecciones complicadas del tracto urinario e infecciones respiratorias bajas complicadas, neumonía nosocomial (incluida la NAV). Por tanto, Doripenem es una opción válida para el tratamiento empírico de las infecciones bacterianas graves en pacientes hospitalizados.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Debido a la novedad del fármaco, no se encuentra disponible en las guías de práctica clínica comúnmente empleadas como la Sanford⁹ del año 2007 o la Guía Mensa¹¹ del año 2008.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

En el informe EPAR de la EMEA se describen los datos de seguridad analizados conjuntamente para un total de 3.207 pacientes, 1.292 pacientes con ITU, 946 con IAC, y 969 pacientes con NN.

Reacciones adversas debido a Doripenem 500 mg/8h ocurrieron en el 32% de los pacientes.

Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza (10%), diarrea (9%) y náuseas (8%). En el 0.1% del total de pacientes se interrumpió la administración de Doribax a causa de las reacciones adversas a medicamentos que fueron: náuseas (0.1%), diarrea (0.1%), prurito (0.1%), micosis vulvar (0.1%), elevación de las enzimas hepáticas (0.2%), diarrea (9%) y náuseas (8%).

El efecto adverso más frecuente de los beta-lactámicos son las reacciones de hipersensibilidad y el rash cutáneo. Cuando se analiza el global de los datos parece que el número de reacciones alérgicas en los pacientes que recibieron Doripenem es mayor que en el brazo comparador. Aunque la frecuencia de aparición de rash fue similar a la de otros carbapenemas.

A nivel gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarrea, constipación fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Doripenem. Aunque la colitis por *Clostridium difficile* fue rara y menor al 1%.

Los pacientes tratados con Doripenem presentan menor frecuencia de convulsiones que los pacientes tratados con otros carbapenemas a excepción de Meropenem.

La flebitis fue más frecuente en los pacientes que recibieron infusiones de 1 hora, frente a los de 4 h de infusión. La flebitis fue también más frecuente en los que fueron tratados con Doripenem frente al brazo comparador.

El porcentaje de pacientes que experimentaron reacciones adversas graves fue de un 15% en el grupo de Doripenem, un 4% en el grupo de Levofloxacino, un 16% en el grupo de Meropenem, un 26 % en el grupo de Piperacilina/tazobactam y un 27% en el grupo de Imipenem. Dentro de cada indicación, las tasas de mortalidad en el grupo de Doripenem fueron comparables a la de los respectivos grupos comparadores.

Un deterioro de la función renal fue observado de manera más frecuente, en los pacientes tratados con Doripenem y Vancomicina o Amikacina simultáneamente, que en los tratados en monoterapia.

La frecuencia de la mayoría de los efectos adversos observados en los EC individuales frente a sus comparadores fue similar a las observadas en el análisis conjunto. Sin embargo, se han observado algunas diferencias en la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas que probablemente sean debidas a la variabilidad en la gravedad de los distintos estudios. A continuación se presentan los datos de eventos adversos individualizados en varios de los estudios publicados en el informe EPAR de la EMEA.

ADR Derived term	NP Dori 500mg 1-and-4-hour infusion q8h (N=485) n(%)	NP Pip/tazo 4.5g 30minutes infusion q6h (N=221) n(%)	NP Imip 500mg/1g 30-min/1-hour infusion q6h/q8h (N=263) n(%)	cIAI Dori 500 mg 1-hour infusion q8h (N=477) n(%)	cIAI Mero 1g bolus ingestió n q8h (N=469) n(%)	cUTI Dori 500mg 1-hour infusion q8h (N=376) n(%)	cUTI Levo 250 mg 1-hour infusion q24h (N=372) n(%)
<i>C.difficile</i>	5(1.0)	2(0.9)	6(2.3)	2(0.4)	0	1(0.3)	0
Diarrhea	58(12.0)	24(10.9)	45(17.1)	51(10.7)	52(11.1)	22(5.9)	38(10.2)
Headache	14(2.9)	5(2.3)	8(3.0)	21(4.4)	24(5.1)	59(15.7)	54(14.5)
Hepatic enzyme increased ^a	9(3.2)	2(1.6)	5(3.2)	2(0.5)	3(0.8)	2(0.6)	1(0.3)
Hypersensitivity	0	1(0.5)	0	3(0.6)	2(0.4)	7(1.9)	3(0.8)
Nausea	33(6.8)	7(3.2)	28(10.6)	57(11.9)	44(9.4)	16(4.3)	22(5.9)
Oral candidiasis	13(2.7)	1(0.5)	6(2.3)	5(1.0)	8(1.7)	4(1.1)	0
Phlebitis	10(2.1)	5(2.3)	2(0.8)	36(7.5)	26(5.5)	15(4.0)	15(4.0)
Pruritus	7(1.4)	1(0.5)	5(1.9)	13(2.7)	9(1.9)	3(0.8)	4(1.1)
Rash ^b	31(6.4)	7(3.2)	16(6.1)	21(4.4)	11(2.3)	2(0.5)	3(0.8)
Vulvomycotic infection	0	0	1(0.4)	5(1.0)	2(0.4)	6(1.6)	4(1.1)

^a Based on central laboratory data. Percentages calculated using the number of subjects with laboratory values < ULN at baseline and non-missing post-baseline laboratory values.

^b Includes reactions reported as allergic and bullous dermatitis, erythema, macular/popular eruptions and erythema multiforme.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Ver apartado anterior

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Doripenem es generalmente bien tolerado¹³. Puede causar reacciones alérgicas graves en pacientes alérgicos a betaláctámicos. Dolor de cabeza, náuseas, diarrea, rash y flebitis en el sitio de inyección. No ha demostrado potencial epileptógeno en estudios animales.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

- No debe usarse durante el embarazo, ni en menores de 18 años por ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

- En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 mL/min), la posología de Doripenem debe ser de 250 mg/8h. En pacientes con IR grave (ClCr <30 mL/min), la posología debe ser de 250 mg/12h. Debido a los datos clínicos limitados y a un esperado aumento de la exposición de Doripenem y de su metabolito, se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Doripenem es hemodializable; no obstante, se recomienda no utilizar en estos pacientes.

-Contraindicaciones: hipersensibilidad a este u otro carbapenem, así como a otro betaláctámico.

-Interacciones: Los antibióticos derivados del carbapenem pueden reducir las concentraciones séricas de ácido Valproico. Si se administran concomitantemente, se deberá controlar las concentraciones séricas de éste. Probenecid compite con Doripenem por la secreción tubular renal y reduce el aclaramiento renal de éste. No se recomienda su administración conjunta.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No procede

7. AREA ECONÓMICA

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

ITU: de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Fármacos		
	Doripenem 500 mg	Levofloxacino 250 mg	Ciprofloxacino 400 mg
Precio unitario (PVL+IVA)			
Posología	500 mg/ 8h	250 mg/24 h	400 mg/12h
Coste tratamiento/día			
Coste tratamiento completo (10 días)			
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia			

IAC y NN: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Fármacos			
	Doripenem 500 mg	Meropenem 1 g /8h	Piperacilina/Tazobactam 4 g/6h	Imipenem/cilastin 500 mg/ 6h
Precio unitario (PVL+IVA)				
Posología	500 mg/ 8h	1g/8 h	4g/6h	500 mg/ 6 h
Coste tratamiento/día				
Coste tratamiento completo (14 días)				
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia				

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No procede

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No procede

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

No procede

7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

En los EC Doripenem ha demostrado ser no inferior a:

Meropenem en el tratamiento de infecciones abdominales complicadas. En vista de los resultados y teniendo en cuenta que Meropenem es un equivalente terapéutico de Imipenem y ambos están incluidos en la guía de referencia del SAS, se considera que la inclusión de Doripenem no aporta ningún beneficio.

Levofloxacino en el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis. Por otro lado, el mejor comparador hubiera sido un antibiótico del grupo de los carbapenemas, ya que en las guías de práctica clínica se recomienda el empleo de Imipenem o Meropenem como primera opción en ITU complicadas, dejando las fluorquinolonas como alternativas. En la guía de referencia del SAS tenemos incluidos Imipenem y Meropenem. Por ello, se considera que su inclusión no aportaría ningún beneficio adicional en esta indicación.

Piperacilina / tazobactam en el tratamiento de la neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica. Sin embargo, un grupo asesor de la FDA ha cuestionado estos datos, por lo cual no ha aprobado la indicación. En vista de las diferencias frente a Imipenem en las variables principales de eficacia, se considera que Imipenem es una buena opción terapéutica y la inclusión de Doripenem no aportaría ningún beneficio adicional.

Doripenem es un antibiótico parenteral de amplio espectro similar a Meropenem e Imipenem. Doripenem debería ser reservado para el uso de infecciones graves por pseudomonas, bacterias gram negativas multiresistentes o infecciones polimicrobianas, en las indicaciones aprobadas, si resulta coste-efectivo en relación a las terapias de referencia existentes en las distintas indicaciones para las cuales se ha aprobado su uso.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 4.12.2008

Decisión adoptada por el Comité: **C-2.-** El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes. Además, no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión. Por tanto **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPEUTICO** a las opciones existentes (**imipenem y meropenem**) para sus indicaciones compartidas.

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

Alternativa terapéutica equivalente a meropenem e imipenem en sus indicaciones compartidas.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Nada que añadir.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Comité de medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Doribax. DCI: Doripenem. EMEA H/C/000891; 2008. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/index1.htm>.
2. U.S. Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research. Doribax® (Doripenem) (Medical Review). FDA Application Number: NDA#021938). Disponible en URL: <http://www.fda.gov/cder/index.html>.
3. Doripenem. Drugdex Drug Evaluation. In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 136. Edition expires [06/2008]).
4. Ficha técnica de Doribax. Laboratorio Janssen-Cilag Internacional NV (Julio 2008).
5. Lucasti C et al. Efficacy and tolerability of IV Doripenem versus Meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. Clin Ther 2008; 30(5):868-83.
6. A Multicenter, Double-blind, Randomized, Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous Doripenem and Levofloxacin in Complicated Lower Urinary Tract Infection or Pyelonephritis (JNJ-38 174942; DORI-05 CR005404 Disponible en: http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR005404_CSR.pdf
7. Réa-Neto A et al. Efficacy and safety of Doripenem versus Piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomised, open-label, multicenter study. Curr Med Res Opin 2008; 24(7):2113-26. Epub 2008 Jun 11.
8. Chastre J et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of Doripenem versus Imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. Crit Care Med 2008; 36(4):1089-96. (549.133).
9. Gilbert DL, Moellering RC, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 37rd ed, 2007. Hyde Park, vt.
10. Keam SJ. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. Drugs. 2008;68(14):2021-57.
11. Mensa. Guía de terapéutica antimicrobiana. Ed 2008.
12. Cada D J et al. Doripenem for injection. Hosp Pharm 2008; 43(3):210-21.
13. Doripenem (Doribax)--a new parenteral carbapenem. Med Lett Drugs Ther 2008;50(1278):5-7.
14. Hagerman J K et al. Doripenem: a new extended-spectrum carbapenem antibiotic. Formulary 2007; 42(12):676-88.
15. Ikawa K et al. Peritoneal penetration of Doripenem after intravenous administration in abdominal-surgery patients. J Antimicrob Chemother 2007; 60(6):1395-7.
16. Merchant S et al. Hospital resource utilization with Doripenem versus Imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. Clin Ther 2008; 30(4):717-33.
17. Bhavnani SM et al. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analyses to support phase 2 and 3 dosing strategies for Doripenem. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(9):3944-7.

ANEXO

APARTADO 1 del informe modelo base

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

Los autores/revisores de este informe, Inés María Montes Escalante y Laila Abdel-Kader Martín/ Margarita Beltrán García, declaran:

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

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

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

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

- De importe superior a 2.000 € anuales
- Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
- Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
- Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
- Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

- Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
- Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

ANEXO 2

-Estudio DORI05

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

**5.2.b Tabla 2
CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD**

	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	Sí	
-¿El comparador es adecuado?	Sí	
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	Sí	
-¿El seguimiento ha sido completo?	Sí	
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocolo</i> ?	No	
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?	Sí	
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Si	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Si	Son no inferiores a los de la terapia de referencia
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Si	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Si	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		.

-Estudio DORI07

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

5.2.b Tabla 2 CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	Si	
-¿El comparador es adecuado?	Si	
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	Si	
-¿El seguimiento ha sido completo?	Si	
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocol</i> ?	No	
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?	Si	
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

El ciego es parcial, porque se ciega por dosis pero no por posología
No hay diagrama abandonos
No se describe en detalle el método de aleatorización

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Si	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Si	Son no inferiores a los de la terapia de referencia
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Si	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Si	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		.

-Estudio DORI09

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

5.2.b Tabla 2 CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	Si	
-¿El comparador es adecuado?	Si	
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	Si	
-¿El seguimiento ha sido completo?	Si	
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocol</i> ?	No	
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?	Si	
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

El ciego es parcial, porque se ciega por dosis pero no por posología

No hay diagrama abandonos

No se describe en detalle el método de aleatorización

b) Analisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Si	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Si	Son no inferiores a los de la terapia de referencia
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Si	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Si	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		.

-Estudio DORI10

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

5.2.b Tabla 2 CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	Si	
-¿El comparador es adecuado?	Si	
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	Si	
-¿El seguimiento ha sido completo?	Si	
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocol</i> ?	No	
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?	Si	
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

El ciego es parcial, porque se ciega por dosis pero no por posología

No hay diagrama abandonos

No se describe en detalle el método de aleatorización

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3		
CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Si	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Si	Son no inferiores a los de la terapia de referencia
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	No	Los criterios de exclusión son muy estrictos, esto podría afectar a la validez externa de los resultados en la práctica clínica habitual.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Si	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		.