

INFORME TECNICO DE EVALUACIÓN

DAPTOMICINA

Infecciones de piel y tejidos blandos

Endocarditis

Octubre 2009

Servicio de Farmacia

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Daptomicina.

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos producidas en parte o totalmente por bacterias gram positivas.

Autores / Revisores: Francisco Mendoza, Vicente Arocas y Amelia de la Rubia.

Tipo de informe: original.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. Castellote y Dr. Arribas.

Servicio: Geriatría y Cirugía Cardiovascular

Justificación de la solicitud: Menor incidencia de efectos adversos, mayor eficacia, efecto bactericida.

Fecha recepción de la solicitud: junio de 2007 y noviembre de 2007.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Daptomicina.

Nombre comercial: Cubicin®.

Laboratorio: Novartis Farmacéutica.

Grupo terapéutico: J01XX. Antibacterianos para uso sistémico. Otros antibacterianos.

Vía de administración: iv.

Tipo de dispensación: uso Hospitalario.

Vía de registro: centralizado.

Condiciones de conservación: Refrigeración (2-8 °C); proteger de la luz.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por vial (PVL + IVA)
Viales 350 mg	1	653838	83 €
Viales 500 mg	1	653839	104 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.

La daptomicina es un lipopéptido cíclico natural, activo únicamente contra las bacterias gram-positivas.

El mecanismo de acción consiste en la unión (en presencia de iones de calcio) a las membranas bacterianas de las células tanto en fase de crecimiento como estacionaria, causando una despolarización y conduciendo a una rápida inhibición de la síntesis de proteínas, de ADN y de ARN. El resultado es la muerte de la célula bacteriana con una lisis celular insignificante.

La daptomicina muestra una actividad bactericida *in vitro* rápida contra los organismos grampositivos sensibles dependiente de la concentración.

4.2 Mecanismos de resistencia.

Se han detectado cepas con una sensibilidad disminuida a daptomicina, especialmente durante el tratamiento de pacientes con infecciones difíciles de tratar y/o tras la administración durante largos períodos de tiempo. En particular, existen notificaciones de fracasos terapéuticos en pacientes infectados con *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* o *Enterococcus faecium*, incluyendo pacientes bacteriémicos, que se asocian con la selección de organismos con sensibilidad reducida o resistencia clara a daptomicina durante el tratamiento con la misma. No se ha identificado aún el mecanismo de resistencia.

4.3 Puntos de corte.

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) para los estafilococos y los estreptococos (excepto *S. pneumoniae*) son: Sensible ≤ 1 mg/L y Resistente > 1 mg/L.

4.4 Sensibilidad.

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y a lo largo del tiempo para algunas especies seleccionadas y es deseable obtener información local acerca de la resistencia, sobre todo cuando se tratan infecciones graves.

Especies comúnmente sensibles
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Estafilococos coagulasa-negativos
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Estreptococos del grupo G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Organismos con resistencia intrínseca
Organismos gram-negativos

* se refiere a especies contra las cuales se considera que la actividad ha sido demostrada satisfactoriamente en los ensayos clínicos.

4.5 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas.

EMA y AEMPS:

- Infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc).
- Endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) 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.
- Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada con EID o con IPPBc.

FDA:

- Infecciones complicadas de piel y partes blandas causadas por microorganismos gram positivos susceptibles: *Staphylococcus aureus* (incluyendo meticilin-resistentes), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae subsp.*

Equisimilis y *Enterococcus faecalis* (solo los sensibles a vancomicina). La terapia combinada puede estar indicada si se documentan o sospechan patógenos gram negativos o anaerobios.

- Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, incluyendo las endocarditis infectivas de lado derecho causadas por meticilina sensibles y meticilina resistentes. La terapia combinada puede estar indicada si se documentan o sospechan patógenos gram negativos o anaerobios.
- La eficacia de daptomicina en pacientes con endocarditis de lado izquierdo no ha sido demostrada. Los ensayos incluyen datos limitados en este tipo de pacientes, y con resultados pobres.
- Daptomicina no ha sido estudiada en pacientes con endocarditis por válvula protésica o meningitis.

4.6 Indicaciones clínicas. Comparación con otros antibióticos activos frente a gram positivos.

Daptomicina	Linezolid	Tigeciclina
-Infección complicada de piel y tejidos blandos. -bacteriemia por <i>S. aureus</i> incluyendo EID	-Infección complicada de piel y tejidos blandos. -Neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial -Infección por Enterococos vancomycin resistentes	-Infección complicada de piel y tejidos blandos -Neumonía adquirida en la comunidad -Infección abdominal complicada

Vancomicina	Teicoplanina
-Endocarditis, -Septicemia, -Infecciones óseas, -Infecciones de las vías respiratorias inferiores, -Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos.	-Endocarditis -osteomielitis -infecciones del tracto respiratorio -Infecciones de piel y partes blandas -infecciones renales de vías urinarias -infecciones del tracto GI. -sepsis y septicemia -peritonitis asociada a diálisis peritoneal crónica ambulatoria.

4.7 Posología, forma de preparación y administración.

- **IPPBc sin bacteriemia** por *Staphylococcus aureus* concurrente: **4 mg/kg** iv administrados cada 24 horas durante 7-14 días, o hasta la desaparición de la infección.
- **IPPBc con bacteriemia** por *Staphylococcus aureus* concurrente: **6 mg/kg** iv administrados cada 24 horas.
- **Endocarditis infecciosa del lado derecho** conocida o sospechada debido a *Staphylococcus aureus*: **6 mg/kg** iv administrados cada 24 horas.

Insuficiencia renal:

Indicación de uso (1)	Aclaramiento de creatinina (1)	Recomendación de dosis (1)	Comentarios
IPPBc sin bacteriemia por <i>S. aureus</i>	≥ 30 ml/min	4 mg/kg una vez al día	Ver sección 5.1
	≤ 30 ml/min	4 mg/kg cada 48 horas	(1, 2)
EID o IPPBc asociadas con bacteriemia por <i>S. aureus</i>	≥ 50 ml/min	6 mg/kg una vez al día	(3)

(1) La seguridad y eficacia del ajuste del intervalo de dosis no se ha evaluado clínicamente y la recomendación está basada en datos de modelos farmacocinéticos.

(2) El mismo ajuste de dosis se recomienda para pacientes con hemodiálisis o con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD). Siempre que sea posible, debe ser administrado tras haber completado la diálisis en los días de diálisis.

(3) No existen datos suficientes que apoyen una recomendación de dosis para pacientes con EID o IPPBc asociadas con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuyo aclaramiento de creatinina sea < 50 ml/min. No se dispone de datos que apoyen la eficacia de 4 mg/kg al día en pacientes con EID o IPPBc asociadas con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuyo aclaramiento de creatinina esté entre 30-49 ml/min o que apoyen el uso de 4 mg/kg cada 48 horas en aquellos pacientes cuyo aclaramiento de creatinina sea < 30 ml/min.

Insuficiencia hepática: No se precisa un ajuste de la dosis cuando se administra Cubicin a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado B de Child-Pugh). No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh). Por lo tanto, la administración de daptomicina a estos pacientes debe realizarse con cautela.

Ancianos: En pacientes ancianos se administrará la dosis recomendada, excepto en aquellos con insuficiencia renal grave. Sin embargo, los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en pacientes > 65 años son limitados y la administración de Cubicin a estos pacientes debe realizarse con cautela.

Niños y adolescentes (< 18 años): no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración: se administra vía perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos.

4.8 Farmacocinética.

Absorción: Los estudios con animales mostraron que no se absorbe en cantidades significativas tras la administración oral.

Distribución: daptomicina tiene un Vd de aproximadamente 0.1 L/kg, lo que es consistente con la distribución fundamentalmente dentro del espacio extracelular. Se distribuye preferentemente en tejidos muy vascularizados y, en menor grado, penetra la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria tras la administración única y múltiple. La daptomicina se une de forma reversible a las proteínas del plasma humano de manera independiente de la concentración. En voluntarios sanos y en pacientes tratados con daptomicina, la unión a las proteínas fue de media un 90% incluyendo a los sujetos con una insuficiencia renal.

Metabolismo: el metabolismo hepático de la daptomicina es nulo o muy limitado; la participación del CYP450 en el metabolismo de la daptomicina es mínima.

Eliminación: La daptomicina se excreta principalmente por vía renal. La secreción tubular activa de la daptomicina es mínima o inexistente.

Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de la daptomicina es de aproximadamente 7 a 9 ml/h/kg y su aclaramiento renal de 4 a 7 ml/h/kg.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos pivotales.

- Infecciones complicadas de piel y partes blandas.
 - Arbeit RD et al. The safety and efficacy of Daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 1673-81. Publicación conjunta de dos EC con diseño similar: DAP-SST-98-01 y DAP-SST-99-01.
- Bacteriemia y endocarditis.

- Vance G. Fowler, Jr. et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. The New England Journal of Medicine 355;7

5.1a Resultados de los ensayos clínicos.

INFECCIONES COMPLICADAS DE PIEL Y PARTES BLANDAS.

Arbeit RD et al. The safety and efficacy of Daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clinical Infectious Diseases 2004; 38:1673-81. DAP-SST-98-01 y DAP-SST-99-01.

Nº de pacientes: 1092

Diseño: Dos estudios multicéntricos, aleatorizados, controlados y simple ciego (Fase III).

Tratamiento grupo activo: daptomicina 4 mg/kg/24h iv.

Tratamiento grupo control: vancomicina 1 g/12h iv o penicilina resistente a penicilinasas (PRP: cloxacilina, nafcilina, oxacilina, flucloxacilina) 4-12 g/24h iv permitiéndose cambio a vía oral si imposibilidad de recibir terapia iv o alta hospitalaria y duración de terapia iv \geq 4 días y mejoría clínica evidente y microorganismo susceptible a tratamiento oral disponible.

Criterios de inclusión: 18-85 años, diagnosticados de infección complicada de piel y partes blandas (IPPBc) debida, al menos en parte, a microorganismos Gram + y que requirieron hospitalización y tratamiento antibiótico parenteral durante \geq 96 h.

Criterios de exclusión: infección menor o superficial (absceso simple, impétigo o celulitis no complicada), absceso perirrectal, gangrena, úlceras múltiples infectadas en diferentes localizaciones, infecciones de quemaduras de tercer grado, bacteriemia en el momento del reclutamiento, necesidad de cirugía curativa (amputación) o infección concomitante en otra localización (**endocarditis**, osteomielitis o artritis séptica).

Variables medidas: curación clínica (sitio de infección) y microbiológica (cultivos de muestras del área infectada y de sangre) basal (en las 48 h previas a la 1ª dosis de antibiótico) y a los 6-20 días después de la última dosis (test-of cure, TOC).

Tipo de análisis: por intención de tratar (ITT), por intención de tratar modificado (mITT), clínicamente evaluable (CE) y microbiológicamente evaluable (ME).

Variable principal	Daptomicina (n=534)	Comparador (n=558)	P	RAR (IC95%)
Curación clínica en TOC (ITT)	71.5	71.1	ns	0.4 (-5.8 a 5.0)
Curación clínica en TOC (mITT)	74.5	74.7	ns	-0.2 (-5.5 a 5.9)
Curación clínica en TOC (CE)	83.4	84.2	ns	-0.8 (-4.0 a 5.6)
Curación clínica en TOC (ME)	84.7	85.9	ns	-1.2 (-0.8 a 6.3)

ITT: población randomizada con IPPBc que recibió, al menos, 1 dosis de antibiótico a estudio.

CE: población clínicamente evaluable (población randomizada con IPPBc que recibió, al menos, 1 dosis de antibiótico a estudio y en los que no habían factores de confusión, como tratamiento antibiótico por una infección intercurrente).

ME: población microbiológicamente evaluable (pacientes de población clínicamente evaluable en los que se aisló un microorganismo gram + en las 48 h previas al inicio del tratamiento antibiótico).

mITT: población por intención de tratar modificada (pacientes randomizados con infección por gram + en las 48 h previas al inicio del tratamiento antibiótico).

En los 902 pacientes clínicamente evaluables, las tasas de éxito clínico fueron del 83.4% y 84.2% en los grupos de daptomicina y del fármaco de comparación, respectivamente. De los pacientes que se trataron con éxito exclusivamente con terapia iv, la **duración** del tratamiento fue más breve en el grupo de daptomicina, pues el 63% necesitó sólo entre 4 y 7 días, frente al 33% en el grupo comparador ($p < 0.0001$).

La **seguridad** y tolerabilidad de daptomicina fueron similares a los del tratamiento comparador. Los efectos adversos más comunes fueron estreñimiento (6.2% daptomicina vs. 6.8% comparador), náuseas (5.8% daptomicina vs. 9.5%

comparador), reacción en el punto de inyección (5.8% daptomicina vs. 7.7% comparador). Hubo elevación de CPK (2.1% daptomicina vs. 1.4% comparador). Por ello se interrumpió el tratamiento con daptomicina en 2 pacientes.

El patógeno más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus aureus* meticilín sensible. Una limitación del estudio es el alto porcentaje de pacientes tratados con vancomicina (40%) a pesar de que los cultivos sólo evidenciaron infección por **MRSA en un 10%** de los cultivos (tabla 3). Probablemente por eso, los pacientes asignados a vancomicina tuvieron peores resultados que los que recibieron PRP (tabla 8).

Table 3. Infecting gram-positive organism at baseline for the modified intent-to-treat (MITT) population.

Organism	No. (%) of patients	
	Daptomycin group (n = 428)	Comparator group ^a (n = 471)
<i>Staphylococcus aureus</i>		
All	305 (71.3)	323 (68.6)
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> ^b	231 (54.0)	239 (50.7)
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> ^b	40 (9.3)	47 (10.0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	92 (21.5)	163 (21.8)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	30 (7.0)	41 (8.7)
<i>Streptococcus dysgalactiae equisimilis</i>	12 (2.8)	15 (3.2)
Viridans streptococci group	26 (6.1)	38 (8.1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	45 (10.5)	61 (13.0)

NOTE. Species that are represented by <10 patients per treatment group are not shown. Totals add to >100% because 227 subjects in the MITT population had >1 gram-positive organism isolated at baseline; see table 4.

^a Cloxacillin, flucloxacillin, nafcillin, oxacillin, or vancomycin.

^b Methicillin susceptibility was determined only for isolates received by the central microbiology laboratories (ICON Laboratories [Farmingdale, NY] and Covance Laboratories [Indianapolis, IN]).

Table 8. Clinical success rates, by class of comparator antibiotic, assigned by the investigator before randomization for the clinically evaluable population.

Class of comparator agent assigned before randomization ^a	Daptomycin group		Comparator group		95% CI ^b
	No. of patients	Success rate, %	No. of patients	Success rate, %	
Penicillinase-resistant penicillin	299	87.3	284 ^c	90.5	-1.9 to 8.3
Vancomycin	111	81.1	172 ^d	73.8	-17.4 to 2.9

^a Class of comparator agent assigned was not available for 36 subjects in the daptomycin treatment group in Study 9801.

^b The 95% CI around the difference in success rate (the rate for the comparator group minus that for the daptomycin group).

^c Thirteen patients who were initially treated with penicillinase-resistant penicillin were subsequently switched to vancomycin therapy.

^d Three patients who were initially treated with vancomycin were subsequently switched to penicillinase-resistant penicillin.

Estos resultados sugieren que daptomicina y los fármacos utilizados en el grupo comparador tienen similar eficacia y seguridad en pacientes hospitalizados con infección complicada de piel y tejidos blandos causada por microorganismos Gram positivo.

BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS

Vance G. Fowler, Jr. et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. The New England Journal of Medicine. 2006; 355(7):653-65.

Nº de pacientes: 246

Diseño: estudio abierto, randomizado, multicéntrico, de no inferioridad ($\Delta=20\%$).

Tratamiento grupo activo: Daptomicina 6 mg/kg/día iv (\pm Gentamicina 1 mg/kg/8h durante 4 días si endocarditis del lado izquierdo).

Tratamiento grupo control: Gentamicina 1 mg/kg/8h durante 4 días + penicilina antiestafilocócica (Nafcilina, Oxacilina, Flucloxacilina) 2 g/4h **Ó** Gentamicina 1 mg/kg/8h durante 4 días + Vancomicina 1 g/12h, dependiendo de la susceptibilidad a meticilina

Criterios de inclusión: mayores de 18 años con, al menos, un hemocultivo positivo para *S. aureus* en los 2 días previos al inicio de la administración de la medicación.

Criterios de exclusión: presencia de material intravascular (excepto stents cardíacos), receptores de antibióticos potencialmente efectivos contra *S. aureus* no incluidos en el estudio, alta probabilidad de muerte o de cirugía de reemplazamiento de válvula en los primeros 3 días tras la randomización, shock refractario, insuficiencia hepática significativa, leucopenia severa, peso <50 kg o >150 kg, alergia a Penicilina o Vancomicina, infección por *S. aureus* con sensibilidad reducida

a vancomicina (MIC>4 µg/mL), aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, osteomielitis conocida, bacteriemia polimicrobiana o neumonía.

Variabes medidas: evaluación clínica y microbiológica (hemocultivos) basal (en las 48 h previas a la 1ª dosis de antibiótico), al final del tratamiento y a los 42 días de la última dosis (test of cure, TOC).

Tipo de análisis: por intención de tratar (ITT) y por intención de tratar modificado (mITT).

Variable principal	Daptomicina (n=120)	Comparador (n=115)	P	RAR (IC95%)
Curación clínica en TOC (ITT)	42.7%	39.3%	ns	3.4 (-8.9 a 15.7)
Curación clínica en TOC (mITT)	44.2%	41.7%	ns	2.4 (-10.2 a 15.1)
Duración media del tto. (días)	14	15		

ITT: población randomizada.

mITT: Pacientes randomizados que recibieron, al menos, una dosis de la medicación a estudio, excepto aquellos con una alta probabilidad de endocarditis del lado izquierdo que fueron reclutados antes de la corrección del protocolo que permite su inclusión.

Según los autores, estos resultados sugieren que la daptomicina a una dosis de 6 mg / kg una vez al día, no es inferior a la terapia habitual para el tratamiento de la bacteriemia y endocarditis del lado derecho causada por MSSA o MRSA.

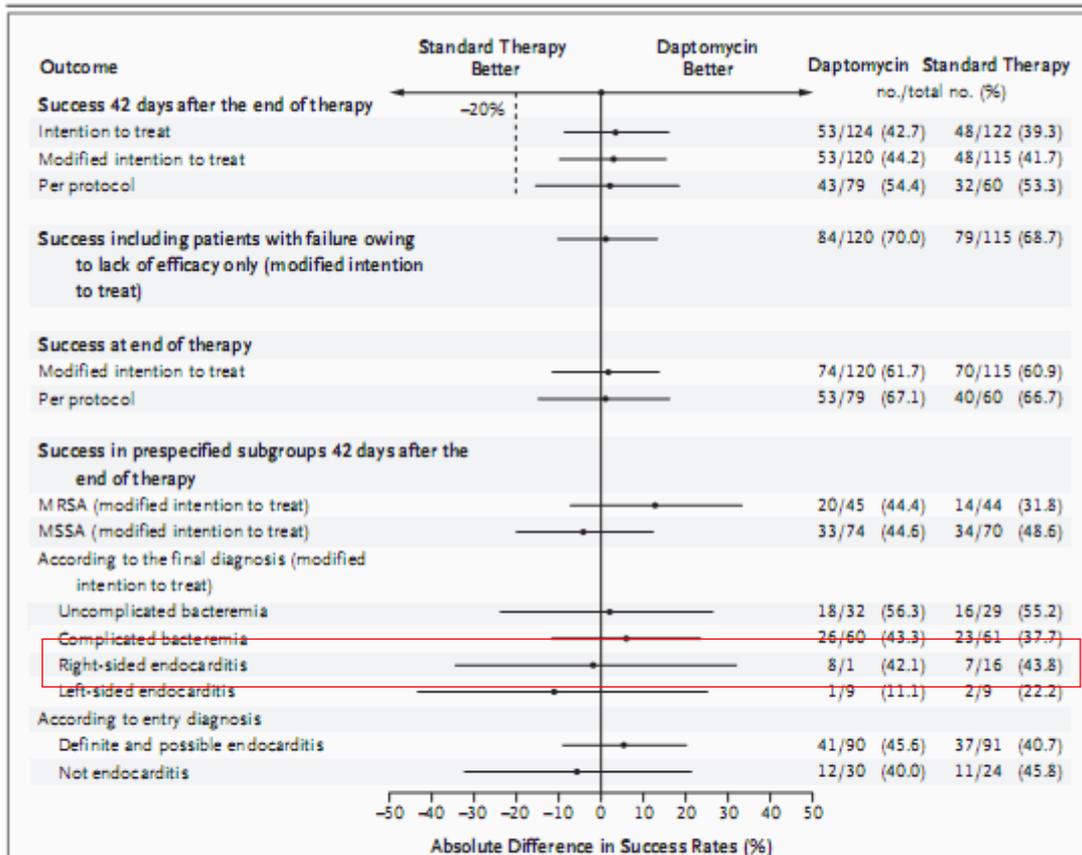


Figure 1. Comparison of the Rates of Success of Daptomycin and Standard Therapy for *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis.

Horizontal bars represent 95 percent confidence intervals.

Table 2. Outcomes 42 Days after the End of Therapy, According to Prespecified Diagnostic Categories.

Criteria	Daptomycin <i>no. of patients/total no. (%)</i>	Standard Therapy	Absolute Difference in Success Rates <i>% (95% CI)*</i>
Overall success (intention to treat)	53/124 (42.7)	48/122 (39.3)	3.4 (-8.9 to 15.7)
Overall success (modified intention to treat)	53/120 (44.2)	48/115 (41.7)†	2.4 (-10.2 to 15.1)
Success according to methicillin susceptibility of <i>Staphylococcus aureus</i> ‡			
MSSA	33/74 (44.6)	34/70 (48.6)	-4.0 (-20.3 to 12.3)
MRSA	20/45 (44.4)	14/44 (31.8)	12.6 (-7.4 to 32.6)
Success according to final diagnosis			
Uncomplicated bacteremia	18/32 (56.2)	16/29 (55.2)	1.1 (-23.9 to 26.0)
Complicated bacteremia	26/60 (43.3)	23/61 (37.7)	5.6 (-11.8 to 23.1)
Uncomplicated right-sided endocarditis	3/6 (50.0)	1/4 (25.0)	25.0 (-33.3 to 83.3)
Complicated right-sided endocarditis‡	5/13 (38.5)	6/12 (50.0)	-11.5 (-50.3 to 27.2)
Left-sided endocarditis¶	1/9 (11.1)	2/9 (22.2)	-11.1 (-45.2 to 22.9)
Success in predefined strata			
Baseline diagnosis: definite plus possible endocarditis			
Overall	41/90 (45.6)	37/91 (40.7)	4.9 (-9.5 to 19.3)
MSSA	26/54 (48.1)	26/53 (49.1)	-0.9 (-19.8 to 18.0)
MRSA	15/36 (41.7)	11/38 (28.9)	12.7 (-8.9 to 34.3)
Final diagnosis: right-sided endocarditis plus complicated bacteremia			
Overall	34/79 (43.0)	30/77 (39.0)	4.1 (-11.3 to 19.5)
MSSA	20/49 (40.8)	21/48 (43.8)	-2.9 (-22.6 to 16.7)
MRSA	14/30 (46.7)	9/29 (31.0)	15.6 (-8.9 to 40.2)
Final diagnosis: uncomplicated bacteremia‡			
Overall	18/32 (56.2)	16/29 (55.2)	1.1 (-23.9 to 26.0)
MSSA	12/21 (57.1)	11/17 (64.7)	-7.6 (-38.6 to 23.5)
MRSA	6/10 (60.0)	5/11 (45.5)	14.5 (-27.7 to 56.8)
Overall per-protocol success	43/79 (54.4)	32/60 (53.3)	1.1 (-15.6 to 17.8)

La incidencia media de eventos adversos en los dos grupos de tratamiento fue similar. El 51.7% de los pacientes que recibieron daptomicina tuvieron un evento adverso serio, frente al 44.8% de los que recibieron tratamiento estándar. La elevación de CK fue más habitual en el grupo tratado con daptomicina (6.7% vs. 0.9%, $p=0.04$). El 9.2% de los pacientes tratados con daptomicina sufrieron efectos adversos relacionados con el SN Periférico (parestesias, disestesias, neuropatías periféricas) de severidad leve a moderada, frente a un 1.7% en el grupo tratado con terapia estándar.

Entre los pacientes que recibieron el tratamiento estándar sufrieron deterioro renal el 18.1% vs. 6.7% de los pacientes con daptomicina, $NNH=9$ (5 a 32), $p=0.009$, definido como nefritis intersticial, nefropatía tóxica, fallo prerrenal agudo, insuficiencia renal aguda o crónica o necrosis tubular renal o sobre la base de empeoramiento del aclaramiento de creatinina (46,8 % frente al 19,8 %, $P < 0,001$). La afectación renal dio lugar a la interrupción del tratamiento en un 4.3% de los pacientes tratados con la terapia estándar frente al 0.8% de los que recibieron daptomicina.

Limitaciones:

- Bajo número de pacientes con diagnóstico final de endocarditis, tanto derecha (19 con daptomicina y 16 en comparador) como izquierda (9 en cada grupo).
- Estudio abierto (aunque el evaluador si que era ciego).
- Pacientes muy heterogéneos (bacteriemias complicadas y no complicadas, endocarditis derecha e izquierda, MRSA, MSSA, distintos comparadores...).

S J Rehm et al. Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. JAC. 2008; 62: 1413-21.

Posteriormente, los pacientes del estudio de Fowler con MRSA que recibieron daptomicina se compararon con los que recibieron vancomicina.

El éxito se definió como una mejoría clínica en los pacientes que completaron el tratamiento adecuado, y tenían hemocultivos negativos 6 semanas después del final del tratamiento.

	BACTERIEMIA		ENDOCARDITIS		TOTAL
	No complicada	Complicada	derecha	izquierda	
Daptomicina	6/10 (60%)	10/22 (45%)	4/8 (50%)	0/5 (0%)	20/45 (44.4%)
Vancomicina/gentamicina	5/11 (45%)	6/22 (27%)	3/6 (50%)	0/4 (0%)	14/43 (32.6%)

Veinte de los 45 pacientes con daptomicina (44,4%) y 14 de los 43 (32,6%) con vancomicina / gentamicina fueron tratados con éxito (diferencia de 11,9%, intervalo de confianza de -8,3 a 32,1).

Las tasas de éxito para la daptomicina frente a vancomicina / gentamicina fue del 45% frente al 27% en la bacteriemia complicada, el 60% frente al 45% en la bacteriemia no complicada y el 50% versus 50% en endocarditis el lado derecho por MRSA.

5.2. Guías de Práctica Clínica

Mensa J y cols. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Rev Esp Quimioter 2008;21(4):234-258

Recomendaciones:

Daptomicina es el antibiótico de elección para el tratamiento de la bacteriemia primaria u originada en un catéter venoso y de la endocarditis, producidas por cepas de SARM con **CMI de vancomicina $\geq 1,5$ mg/L** y/o cuando se cumplan criterios de sepsis grave. En infecciones que cursan con carga bacteriana elevada en el foco primario o metastático debe considerarse el empleo de dosis **> 6 mg/kg/día. (All)**

5.3. Revisiones sistemáticas.

Falagas M et al. Daptomycin for endocarditis and/or bacteriemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2007; 60: 7-19.

Conclusiones:

La evidencia que avala el tratamiento con daptomicina de pacientes con **endocarditis o bacteriemia** causada por cocos gram-positivos es limitada.

La información más fiable viene de **un EC randomizado** con grandes limitaciones, como el pequeño número de pacientes reclutados con diagnóstico final de endocarditis. Sin embargo, este EC aporta información valiosa en cuanto a pacientes con bacteriemia. Así, daptomicina parece ser una alternativa igual a vancomicina y a las penicilinas antiestafilocócicas para el tratamiento de pacientes con bacteriemia por *S. aureus*.

En la mayoría de **case reports** relevantes en endocarditis o bacteriemia, daptomicina fue administrada cuando ya habían fracasado otros antibióticos potencialmente efectivos, incluyendo glucopéptidos y linezolid. Vancomicina, o linezolid en los

pacientes que no toleran o ha fracasado la vancomicina, son los tratamientos recomendados en pacientes con endocarditis causada por cocos gram positivos multiresistentes. Los datos disponibles sugieren que daptomicina podría ser también considerada para el tratamiento de este tipo de pacientes, pero son necesarios más datos.

En los case reports publicados, la mayoría de los pacientes tratados con daptomicina con bacteriemia o endocarditis tenían una historia de leucemia o habían recibido trasplante de medula. En estos pacientes con alto riesgo de desarrollar infecciones y con una alta mortalidad, daptomicina parece ser una alternativa, especialmente cuando vancomicina ha fracasado. Linezolid puede también ser efectivo, aunque su administración durante periodos largos se ha asociado con efectos adversos hematológicos que pueden contraindicar su uso en pacientes con anomalías hematológicas.

Lagier JC et al. Bactériémies et endocardites à *Staphylococcus aureus*. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 57 (2008) 71-77.

Este artículo concluye que los antibióticos glucopéptidos son de elección en el tratamiento de bacteremias y endocarditis causadas por *Staphylococcus aureus*. El lugar en la terapéutica de nuevos antibióticos como daptomicina o linezolid está por precisar.

Warren ER et al. Evaluation of daptomycin pharmacodynamics and resistance at various dosage regimens against *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibilities to daptomycin in an *in vitro* pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. Antimicrobial agents and chemotherapy, Sept. 2008: 3061-7.

En este artículo se evalúa la farmacodinamia y la resistencia *in vitro* de daptomicina a dosis altas (6-10 mg/kg/día) en cepas con susceptibilidad reducida a este antibiótico. Concluye que los resultados sugieren que daptomicina a altas dosis asociada a gentamicina a dosis de 5 mg/kg/día puede ser una opción de tratamiento razonable para cepas susceptibles. Sin embargo, reconoce que son necesarios más estudios para confirmar la viabilidad de estos regímenes en cepas con susceptibilidad reducida.

5.4. Opiniones de fuentes independientes.

Scottish Medicines Consortium. (Febrero de 2008).

El NHS escocés acepta el uso de daptomicina para el tratamiento de bacteriemias por Staphylococcus aureus cuando se asocian con endocarditis infecciosas de lado derecho o coinfecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

Se debe restringir el uso de Daptomicina a pacientes con infección por MRSA conocida o sospechada y bajo la supervisión de un microbiólogo o un especialista en enfermedades infecciosas.

Daptomicina ha demostrado ser tan efectiva como la terapia estándar en pacientes con bacteriemia por S. aureus con o sin endocarditis, aunque los datos en el subgrupo de pacientes con endocarditis infecciosa de lado derecho por MRSA son muy limitados.

Daptomicina tiene un coste de adquisición superior a los tratamientos alternativos; sin embargo, no requiere monitorización de niveles plasmáticos.

London New Drugs Group. (Diciembre de 2006).

Puntos a considerar según el grupo:

- *Dado la relativamente reciente aprobación, daptomicina no está incluida en las guías actuales de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. (2006).*
- *Los estudios de registro están basados en tratamiento de primera línea de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. Sin embargo, en la práctica, es probable que se use como antibiótico de reserva.*
- *El número de pacientes con MRSA en los estudios es relativamente pequeño (9,7%). Esto puede afectar a los resultados en la práctica clínica habitual, donde se considera el uso de daptomicina en casos donde la vancomicina no es adecuada.*
- *Aunque daptomicina no requiere monitorización de los niveles plasmáticos, sí que requiere una monitorización semanal de los niveles de CPK.*
- *Los estudios recientemente publicados de daptomicina en endocarditis o bacteriemia han demostrado no inferioridad frente a los comparadores estándar, aunque su lugar en terapéutica no se ha establecido.*
- *En ausencia de evidencias adecuadas de reducción de la duración del tratamiento no sería conveniente sustituir a vancomicina para el uso rutinario en pacientes hospitalizados.*
- *Daptomicina puede ser considerado para el uso en pacientes no ingresados (así como teicoplanina). De ese modo, el aumento del gasto debido al fármaco puede ser compensado por la reducción de la estancia hospitalaria. En este escenario, el tratamiento con Teicoplanina podría ser más barato que con daptomicina, pero serían necesarias comparaciones directas antes de llegar a una conclusión definitiva.*

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos en los EC.

Se notificaron reacciones adversas con una frecuencia similar en los tratamientos con daptomicina (41% leves, 34% moderadas y 24% severas) y comparador (44% leves, 40% moderadas y 16% severas). En conjunto, el 20% de los sujetos que recibieron daptomicina y el 19% de los que recibieron el fármaco comparador sufrieron un evento adverso posible o probablemente relacionado con el tratamiento.

En los sujetos que recibieron daptomicina, las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia durante la terapia y durante el seguimiento fueron: cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, infección fúngica, exantema, reacción en el lugar de la inyección, niveles anormales de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina, y aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK).

La incidencia de mialgia en sujetos con niveles de CPK normales o <1000 U/L fue ligeramente mayor en el grupo de daptomicina que en el comparador. Sin embargo, mialgia acompañada de niveles de CPK superiores a 10 veces el límite superior normal sólo ocurrió en el grupo de daptomicina.

6.2 Efectos secundarios descritos tras su comercialización

Las reacciones adversas que se han notificado en la fase de comercialización y que no se han enumerado anteriormente incluyen:

-inmunológicas: hipersensibilidad (notificaciones espontáneas aisladas) que incluye eosinofilia pulmonar, exantema vesiculobuloso y sensación de tumefacción

orofaríngea; anafilaxia; reacciones a la perfusión (taquicardia, sibilancias, pirexia, rigidez, sofocos, vértigo, síncope y sensación metálica al gusto).

-musculoesqueléticas, del tejido conjuntivo y del hueso: Rabdomiolisis. En aquellos casos en que se disponía de información clínica sobre los pacientes para emitir un juicio, aproximadamente el 50% de los casos se produjeron en pacientes que tenían insuficiencia renal preexistente, o que estaban recibiendo un tratamiento concomitante que se conoce que provoca rabdomiolisis (estatinas).

-del sistema nervioso: Neuropatía periférica.

-renales: incremento de creatinina sérica, fallo renal o disminución del aclaramiento renal de creatinina. La mitad de las notificaciones (13) eran cuestionables ya que la cifra de creatinina sérica disminuyó a pesar de la continuación del tratamiento con daptomicina o se identificaron otros factores causales. Hubo 9 casos para los que se concluyó una posible asociación con daptomicina.

-de médula ósea: 6 casos de trombocitopenia de los que 4 se asociaron con la administración de heparina o warfarina. En un caso hubo relación temporal entre la discontinuación del tratamiento con daptomicina y la resolución de la trombocitopenia. Asimismo, hubo notificación de casos de neutropenia y leucopenia en los que estaban involucrados factores de confusión como neutropenia preexistente, VIH, LES, QMT o medicaciones concomitantes.

-hematológicas: elevación del INR. Ha habido notificaciones de pacientes no anticoagulados que han tenido elevaciones aparentes en los valores de INR con asociación temporal con tratamiento con daptomicina. Investigaciones posteriores han confirmado que daptomicina interfiere con reactivos comerciales utilizados para determinar el tiempo de protrombina.

6.3 Precauciones de empleo en casos especiales

-Si tras el inicio del tratamiento con daptomicina se identifica un foco de infección que no sea IPPBc o EID, debe considerarse la instauración de un tratamiento antibacteriano alternativo que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento del tipo específico de infección presente.

-Ha quedado demostrado en dos EC que daptomicina no es eficaz en el tratamiento de neumonía, ya que se inactiva en los alvéolos pulmonares.

-No se ha demostrado la eficacia de daptomicina en pacientes con infecciones en válvula protésica o con endocarditis infecciosa del lado izquierdo debida a *Staphylococcus aureus*.

-Los pacientes con infecciones profundas establecidas deben someterse sin retraso a cualquier intervención quirúrgica que sea necesaria (desbridamiento, extirpación de dispositivos protésicos, cirugía de sustitución de la válvula).

-Durante la terapia con daptomicina se han observado incrementos de los niveles de la CPK-MM plasmática asociados a dolores musculares y/o debilidad y casos de miositis, mioglobinemia y rabdomiolisis. Por ello se recomienda medir la CPK en plasma al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) en todos los pacientes durante la terapia. En los pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar miopatía (insuficiencia renal grave, en tratamiento concomitante con estatinas, fibratos y ciclosporina) debe medirse la CPK más de una vez por semana.

-Los pacientes que desarrollen signos o síntomas que pudieran indicar una neuropatía periférica durante la terapia con daptomicina deben ser monitorizados y debe considerarse la interrupción del tratamiento con daptomicina.

-Se necesita ajustar la dosis en pacientes con IPPBc sin bacteriemia cuyo aclaramiento de creatinina sea <30 mL/min.

7. AREA ECONÓMICA

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

Respecto a los antibióticos con los que se ha comparado en los EC pivotaes, daptomicina resulta mucho más cara que ellos. Al tener la misma eficacia, no se calcula el coste-eficacia incremental:

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas					
	medicamento				
	Daptomicina	Vancomicina	Cloxacilina	Linezolid	Teicoplanina
Precio unitario (PVL+IVA)	104.01 €	1.5 €	0.62€	62€	8.56€
Posología	6 mg/kg/día	1 g/12 h	2 g/4 h	600 mg/12 h	200 mg/24 h
Número de viales/día	1	4	12	2	1
Coste tratamiento (14 días)	1456.14€ ^a	84€	104.16€	1736€	119.84
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia		-1372.14 €	-1351.98 €	279.86 €	-1336.3 €

^aConsiderando viales completos de 500 mg.

Si comparamos daptomicina con linezolid, resulta menos cara. No hay estudios directos entre ellos, por lo que tampoco se puede calcular el coste-eficacia incremental.

En el último año se ha autorizado, de forma extraordinaria, la dispensación de daptomicina a 5 pacientes, uno de los cuales continuó el tratamiento en su domicilio.

- Bacteriemia asociada a material protésico: 2 pacientes. Ambos tenían IRC y plaquetopenia (uno de ellos como consecuencia de tratamiento con linezolid).
- Endocarditis infecciosa asociada a material protésico: 2 pacientes. Ambos tenían IRC y uno de ellos tenía también anemia crónica.
- Endocarditis infecciosa del lado izquierdo: 1 paciente alérgico a B-lactámicos e intolerante a vancomicina.

8.- AREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

- La daptomicina es un lipopéptido cíclico natural, activo únicamente contra las bacterias gram-positivas.
- Las indicaciones autorizadas por EMEA y AEMPS son: infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc), endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) y bacteriemia asociada con EID o con IPPBc, cuando son debidas a *Staphylococcus aureus*.
- La posología en IPPBc sin bacteriemia es de 4 mg/kg cada 24 horas. En bacteriemia y EID se administrarán 6 mg/kg cada 24 horas.
- Los resultados de los EC sugieren que daptomicina y los fármacos utilizados en el grupo comparador tienen similar eficacia y seguridad en pacientes hospitalizados con infección complicada de piel y tejidos blandos causada por microorganismos Gram positivos.

- Las revisiones sistemáticas concluyen que la evidencia que avala el tratamiento con daptomicina de pacientes con endocarditis o bacteriemia causada por cocos gram-positivos es limitada.
- En la mayoría de *case reports* relevantes en endocarditis o bacteriemia, daptomicina fue administrada cuando ya habían fracasado otros antibióticos potencialmente efectivos, incluyendo glucopéptidos y linezolid. Vancomicina o linezolid son los tratamientos recomendados en pacientes con endocarditis causada por cocos gram positivos multiresistentes. Los datos disponibles sugieren que daptomicina podría ser también considerada para el tratamiento de este tipo de pacientes, pero son necesarios más datos.
- En *case reports* publicados de pacientes con alto riesgo de desarrollar infecciones y con una alta mortalidad (leucemia o receptores de trasplante de médula), daptomicina parece ser una alternativa, especialmente si vancomicina ha fracasado y linezolid está contraindicado por sus efectos adversos hematológicos.
- El NHS escocés acepta el uso de daptomicina, restringido a casos de bacteriemia asociada a EID o IPPBc debida a *S. aureus*, bajo la supervisión de un microbiólogo o un especialista en enfermedades infecciosas.
- El London New Drugs Group recomienda que, en ausencia de evidencias adecuadas de reducción de la duración del tratamiento, no sería conveniente sustituir a vancomicina para el uso rutinario en pacientes hospitalizados. Asimismo, expone que Daptomicina puede ser considerado para el uso en pacientes no ingresados (como teicoplanina). De ese modo, el aumento del gasto debido al fármaco puede ser compensado por la reducción de la estancia hospitalaria. En este escenario, el tratamiento con Teicoplanina podría ser más barato que con daptomicina, pero serían necesarias comparaciones directas antes de llegar a una conclusión definitiva.
- Durante la terapia con daptomicina se han observado incrementos de los niveles de la CPK-MM plasmática asociados a dolores musculares y/o debilidad y casos de miositis, mioglobinemia y rabdomiolisis. Por ello se recomienda medir la CPK en plasma al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) en todos los pacientes durante la terapia.
- Respecto a los antibióticos con los que se ha comparado en los EC pivotaes, daptomicina resulta mucho más cara que ellos.

8.2 Conclusiones.

- Vancomicina o linezolid son los tratamientos recomendados en pacientes con endocarditis causada por cocos gram positivos multiresistentes. Los datos disponibles sugieren que daptomicina podría ser también considerada para el tratamiento de este tipo de pacientes, pero son necesarios más datos.
- Parece que la administración en dosis única diaria permitiría el uso de daptomicina en pacientes con alteraciones hematopoyéticas que podrían optar al alta. Puede ser administrado por la Unidad de Hospitalización a Domicilio, lo que permitiría reducir costes en estancias hospitalarias. Sin embargo, el tratamiento con Teicoplanina es más barato que con daptomicina, pero serían necesarias comparaciones directas antes de llegar a una conclusión definitiva.
- Aunque Daptomicina podría posicionarse en pacientes con EID causada por MRSA en los que la función renal ya esté dañada, esto no ha sido demostrado, ya que el único EC que incluía pacientes con EID mezclaba MRSA y MSSA y excluía a los pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min.

8.3 Decisión de la Comisión.

- Infecciones **de piel y tejidos blandos**: NO INCLUIR en la GFT (criterio C-1: el medicamento presenta una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas).
- **Endocarditis infecciosa de lado derecho**: INCLUIR CON RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS en la GFT (criterio D). Podrá prescrito únicamente por un especialista en enfermedades infecciosas, en pacientes con válvula nativa e infección causada por MRSA en los que no se pueda utilizar vancomicina por insuficiencia renal previa o CMI>1.5 mg/L.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica daptomicina (Cubicin®).
2. Micromedex® 2009.
3. Arbeit RD et al. The safety and efficacy of Daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:1673-81. DAP-SST-98-01 y DAP-SST-99-01.
4. Vance G. Fowler, Jr. et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *The New England Journal of Medicine* 355;7
5. Falagas M et al. Daptomycin for endocarditis and/or bacteriemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007; 60: 7-19.
6. Scottish Medicines Consortium. (Febrero de 2008).
7. London New Drugs Group. (Diciembre de 2006).
8. Rehm SJ et al. Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: Subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008; 62, 1413-1421
9. Mensa J y cols. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter* 2008;(4):234-258
10. Lagier JC et al. Bactériémies et endocardites à *Staphylococcus aureus*. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 57 (2008) 71-77.
11. Warren ER et al. Evaluation of daptomycin pharmacodynamics and resistance at various dosage regimens against *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibilities to daptomycin in an *in vitro* pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Sept. 2008, p. 3061-3067.