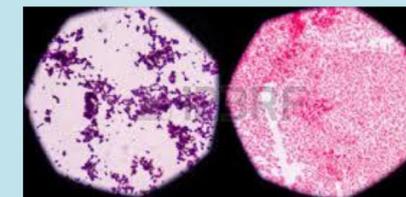




Novedades y posicionamiento terapéutico en Gram+



Leonor Periañez Parraga

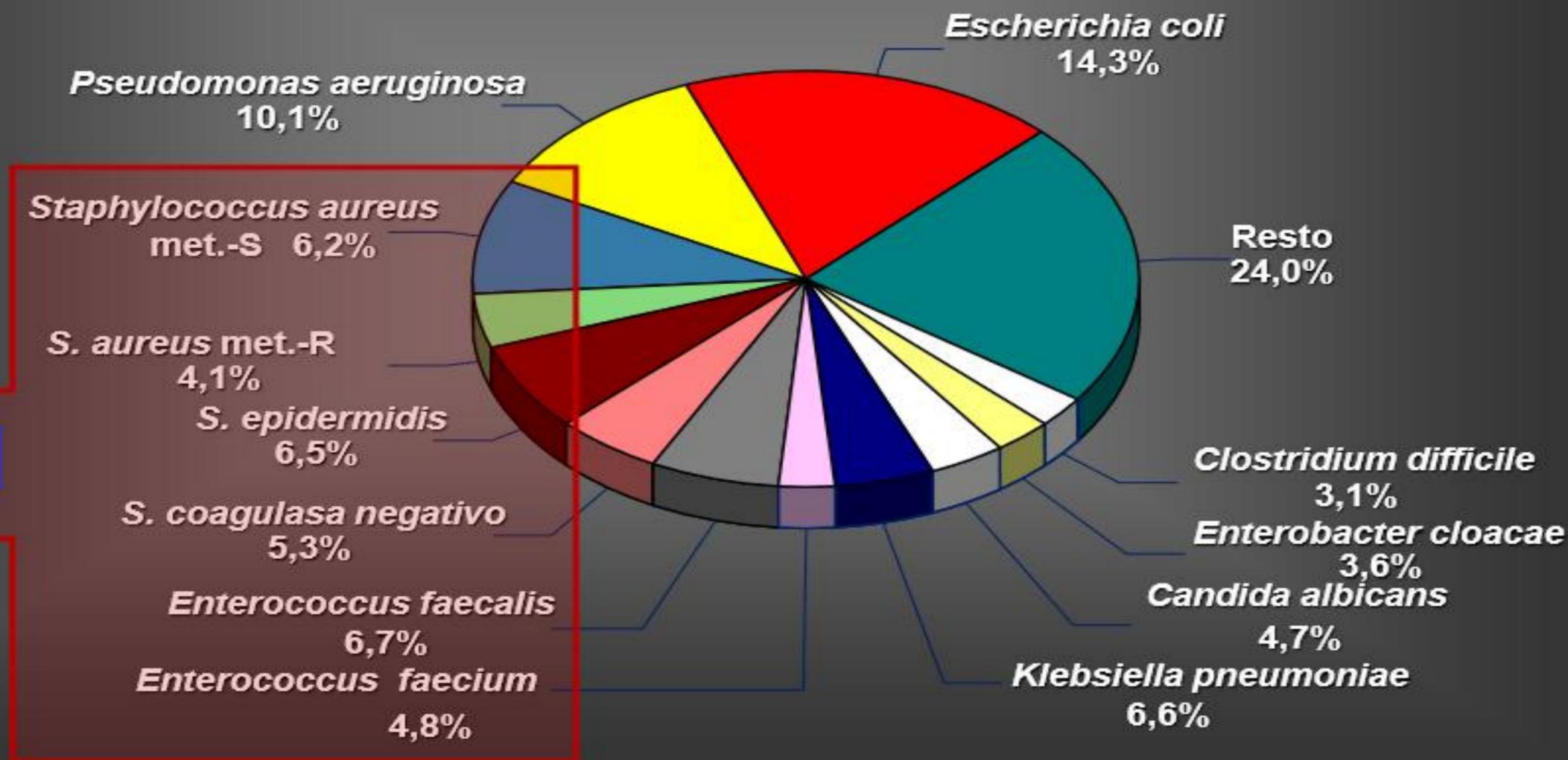
Servei de farmàcia

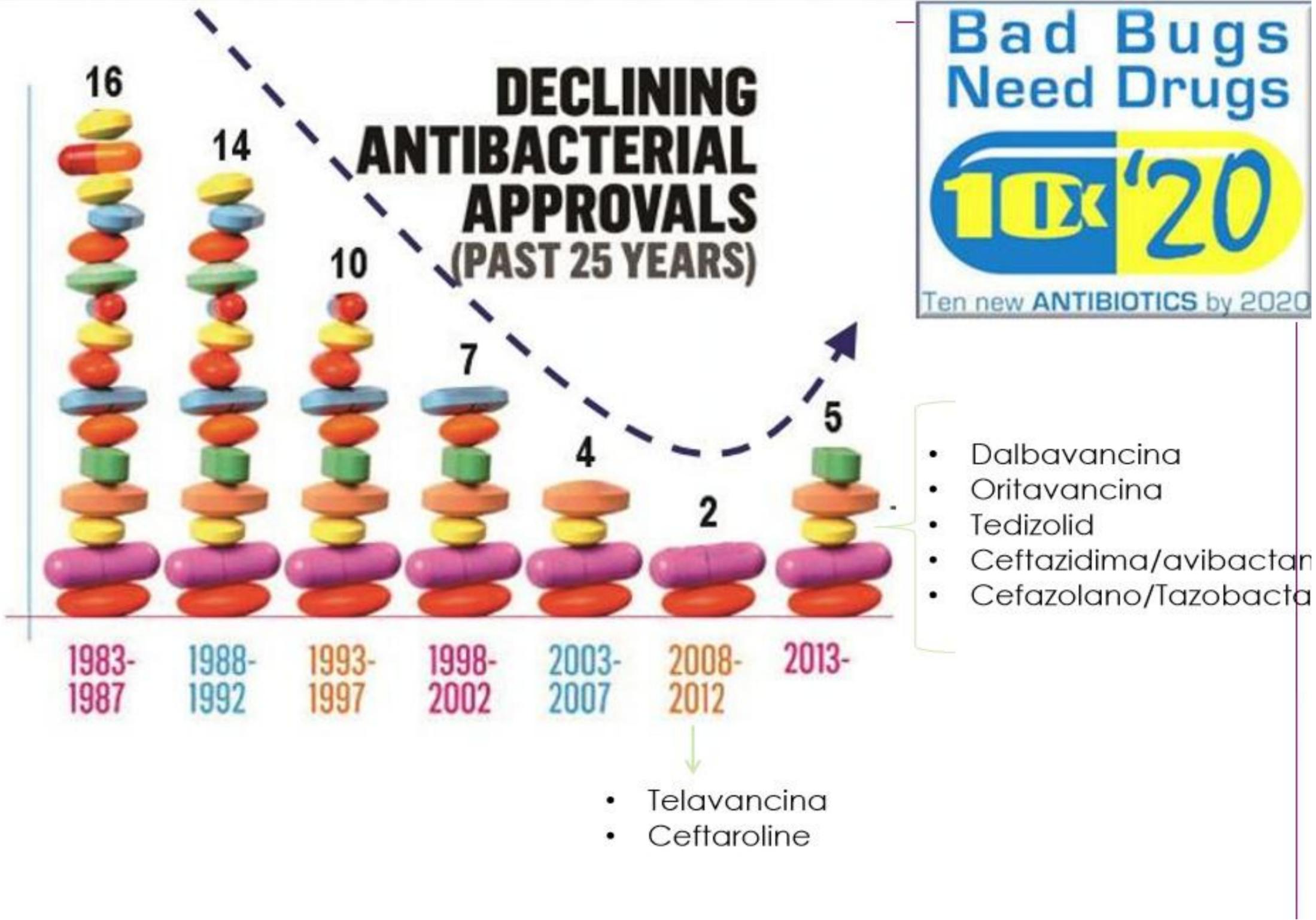
Hospital Universitari Son Espases – Palma de Mallorca



Gram-positivos: Aspectos microbiológicos

- Patógenos más frecuentes asociados con la infección nosocomial
Proyecto EPINE (2015)





Lo que teníamos....

Vancomicina

Teicoplanina

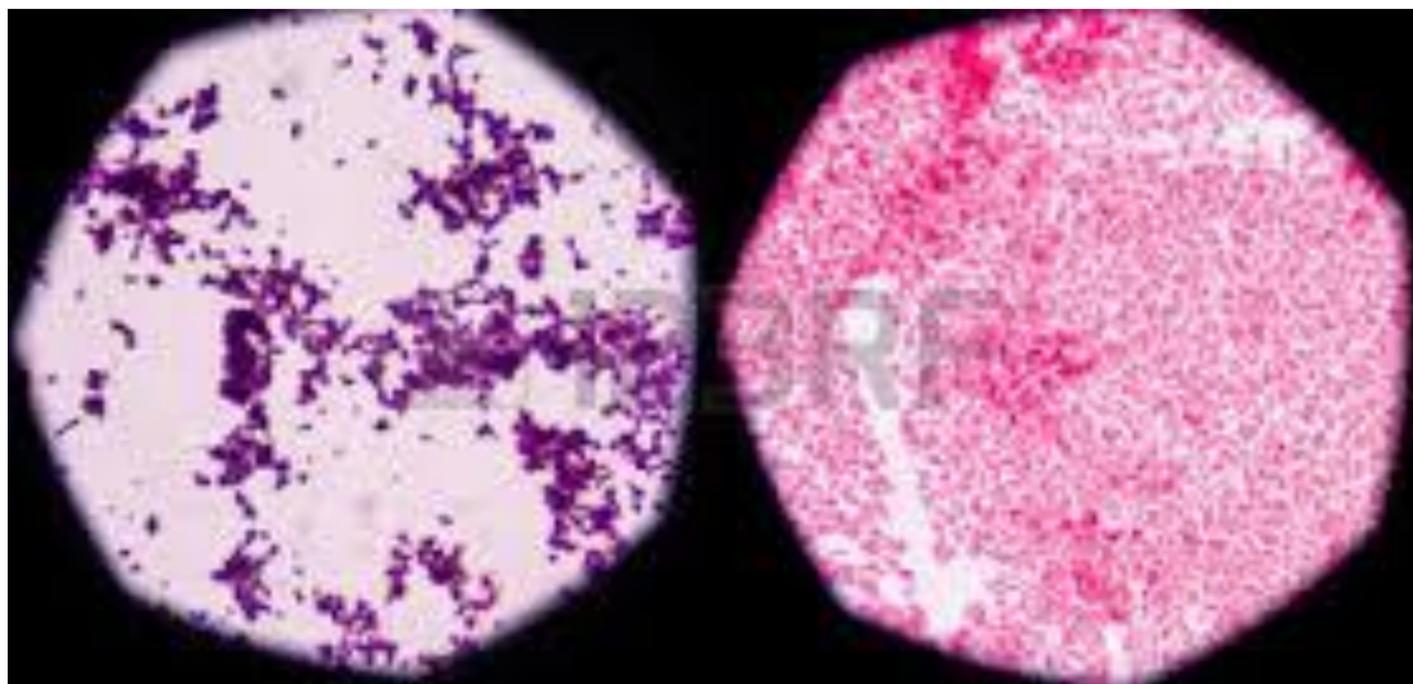
Linezolid

Tigeciclina

Daptomicina

Cotrimoxazol

Clindamicina



Y lo que llega....

Dalbavancin

Telavancina

Oritavancina

Tedizolid

Ceftarolina

En estudio

Familias de antimicrobianos frente a Gram +

LIPOGLUCOPEPTIDOS

- TELAVANCINA (Vibativ®)
- ORITAVANCINA
- DALBAVANCINA (Xydalba®)

OXAZOLINDIONAS

- TELIZOLID (Sivextro®)

CEFALOSPORINAS

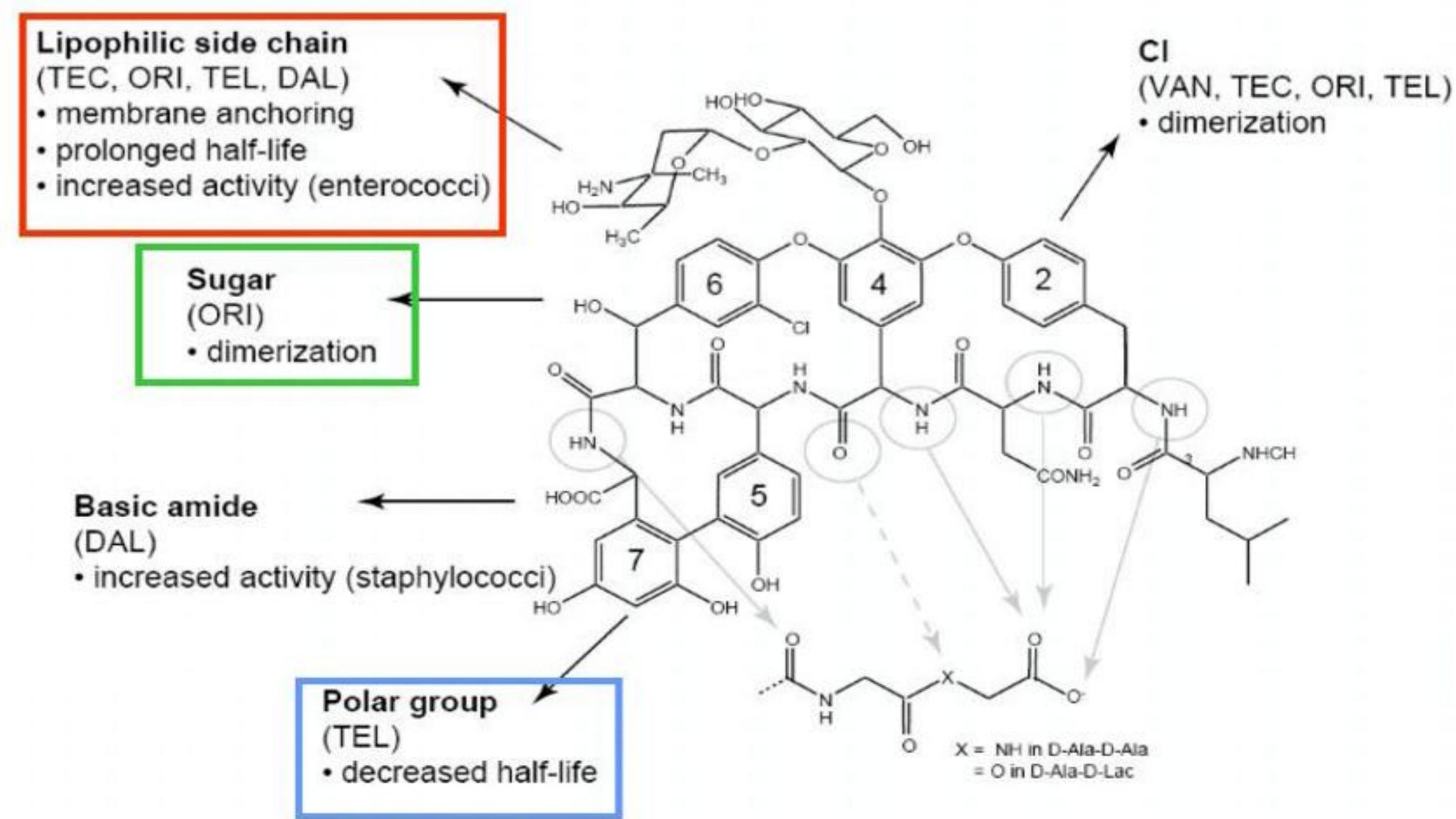
- CEFTAROLINA (Zinforo®)

Antimicrobianos en desarrollo

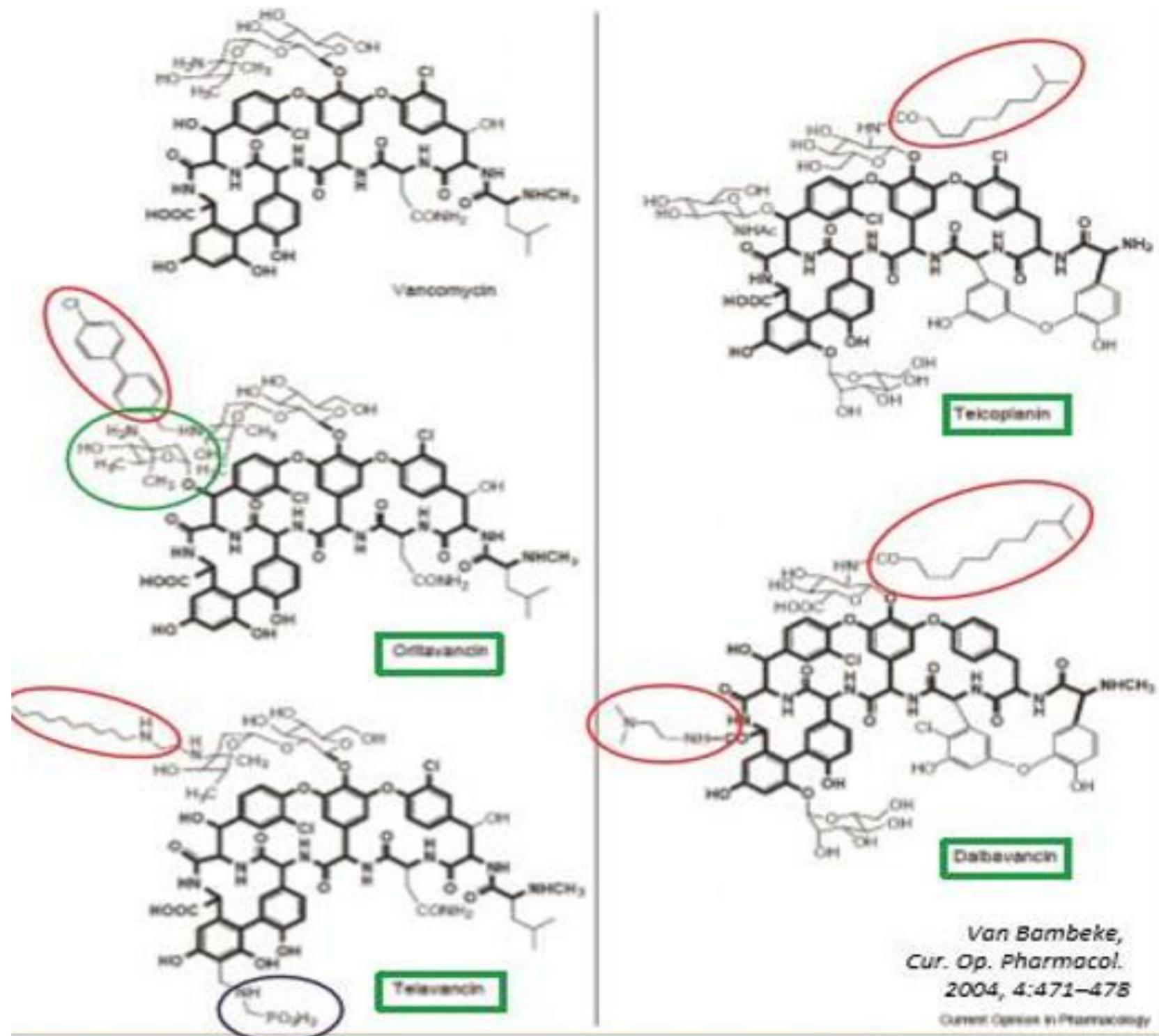
- Ketólidos, FQ, Inh Topoisomerasa...

1. Lipoglucopeptidos

Relación estructura-actividad:



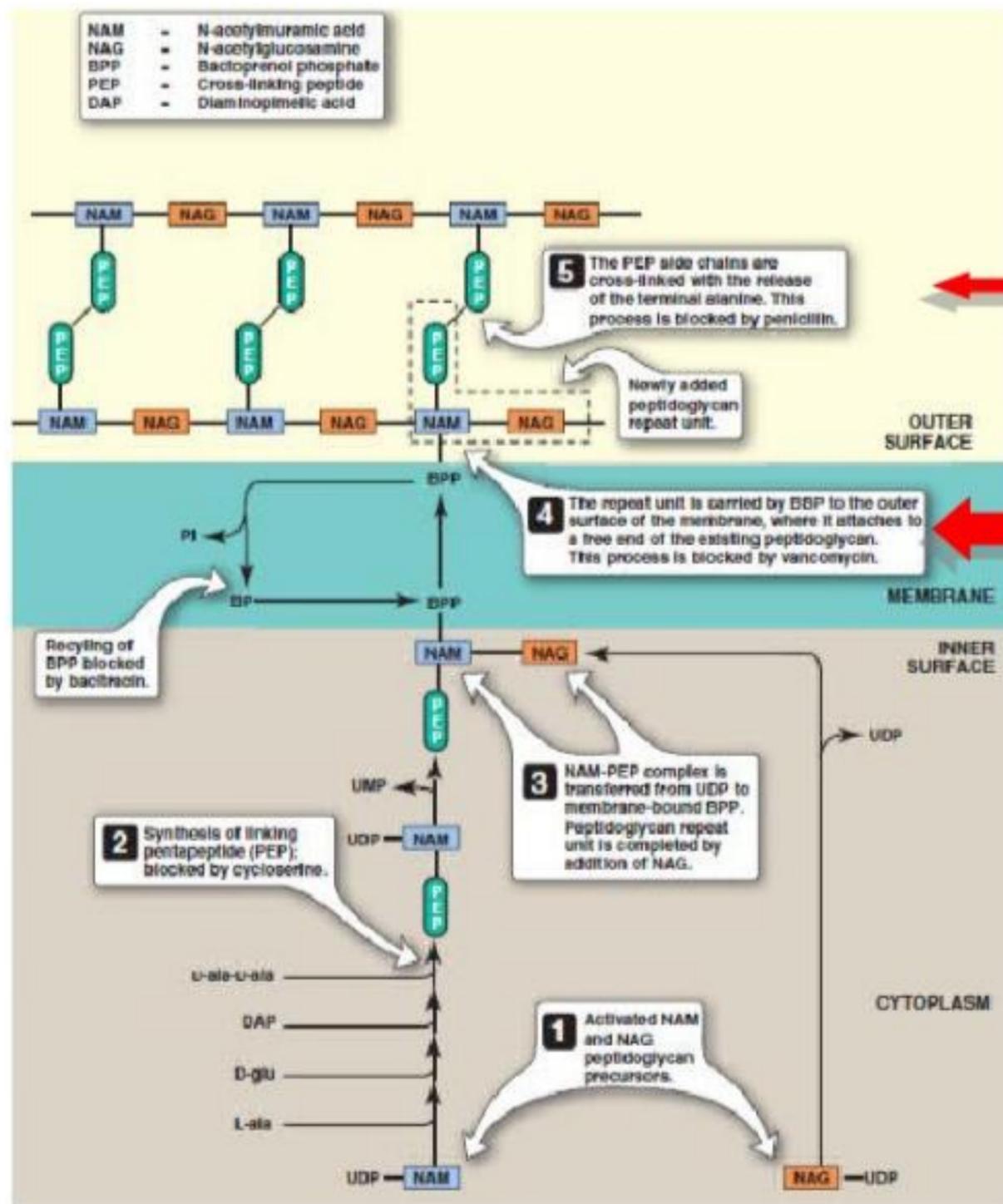
Cur. Op. Pharmacol. 2004, 4:471-47



Cur. Op. Pharmacol. 2004, 4:471-478

Lipoglucopeptidos

Mecanismo de acción:



BETALACTAMICOS

LIPOGLUCOPEPTIDOS

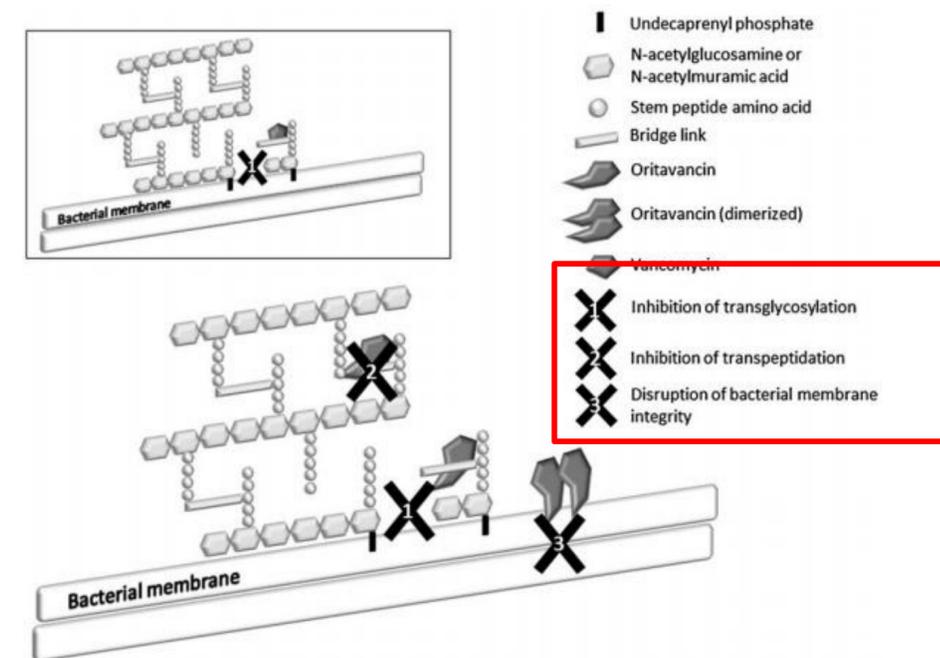


Figure 2. Proposed model depicting vancomycin and oritavancin mechanisms of action. Comparison of the single mechanism of action of vancomycin (inhibition of transglycosylation—mechanism 1) to the 3 different mechanisms of action of oritavancin (inhibition of transglycosylation—mechanism 1, inhibition of transpeptidation—mechanism 2, and disruption of bacterial membrane integrity—mechanism 3, depicting oritavancin dimers).

S216 • CID 2012:54 (Suppl 3) • Zhanel et al

- Actividad contra organismos sensibles y resistentes a vancomicina
- Rápida actividad bactericida:
 - Concentración dependiente frente a bacterias G +
 - en crecimiento activo
 - en fase estacionaria
 - productoras de biofilm

Lipoglucopeptidos

Mecanismos resistencia:

Enterococos resistentes (ERV):

- Modificación de la diana de actuación (D-ala-D-ala por D-ala-D-lac o por D-ala-D-ser)
 - Fenotipo Van A Más frecuente. Vancomicina y Teicoplanina
 - Fenotipo VanB Mantiene sensibilidad a Teicoplanina
- Posibilidad de transmitir la resistencia a S. Aureus

Tabla 1. Fenotipos de resistencia a los glucopéptidos en *Enterococcus*.

Fenotipo	CMI (µg/ml)		Especies más frecuentes	Tipo resistencia	Transferible
	Vancomicina	Teicoplanina			
VanA	64->1024	16-512	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	Adquirida	Si
VanB	4-1024	≤0,5	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	Adquirida	Si
VanC	2-32	≤0,5	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. flavescens</i>	Intrinseca	No
VanD	128	4	<i>E. faecium</i>	Adquirida	No
VanE	16	0,5	<i>E. faecalis</i>	Adquirida	No
VanG	16	≤0,5	<i>E. faecalis</i>	Adquirida	No

Enterococcus faecalis. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2014.



Lipoglucopeptidos

Mecanismos resistencia:

Staphylococcus aureus

VRA: adquisición del grupo de genes *vanA*

VISA/GISA: alteraciones metabólicas que conllevan un engrosamiento de la pared bacteriana $C_{min}= 4-8 \text{ mg/L}$

h VISA $C_{min} \leq 2 \text{ mg/L}$

- Se aíslan con baja frecuencia y asociada a tratamientos prolongados
- Fracasos terapéuticos

22,1% MRSA
implicados en IPTB

Medidas de control de infección
Necesidad de alternativas terapéuticas

Lipoglucopeptidos

Actividad antimicrobiana:

	TEL	ORI	DAL	VAN	TEIC
<i>S. aureus</i> MS	0,06	0,03	0,06	1	0,5
<i>S. aureus</i> MR	0,12	0,03	0,06	1	1
<i>E. Faecalis</i>	0,25	0,15	0,03	2	0,5


CMI bajas

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
 Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters
 Version 6.0, valid from 2016-01-01

	TEL/ORI/DAL		VAN		TEIC	
	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>
<i>S. aureus</i>	0,125	0,125	2	2	2	2
ECN	--		4	4	4	4
Enterococ	--		4	4	4	4

Lipoglucopeptidos

Características farmacocinéticas:

	Vancomicina (VAN)	Teicoplanina (TEIC)	Telavancina (TEL)	Dalbavancin (DAL)	Oritavancin (ORI)
Dosis	15 mg/kg	6 mg/Kg	10 mg/Kg	1000 + 500 mg ó 1500 mg	1200 mg iv
C _{max} µg/L	20-50	43	108	287	138
AUC µg*h/L	260	600	780	3185	2800
%UPP	10-50	85-90	90	93	85
T _{1/2} (h)	4-6		7,5	346	245
	↓	↓	↓	↓	↓
	Cada 12 h		DUdiaria		DU

TABLE 2 Dosing and pharmacokinetics of new Gram-positive agents (5, 17, 18, 27, 40–42)

Parameter ^a	Lipoglycopeptides			Glycopeptides (vancomycin)
	Dalbavancin	Oritavancin	Telavancin	
Dosing	1,000 mg intravenous, followed 1 week later by 500 mg intravenous or 1,500-mg single intravenous infusion	1,200-mg single intravenous infusion (over 3 h)	10 mg/kg intravenous every 24 h	1,000 mg (or 15–20 mg/kg) intravenous every 12 h
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	287, 423 ^c	138	93.6, 108 ^b	63
T_{max} (h)	NR ^d	Immediately following 3-h infusion	NR	Immediately following 60-min infusion
Half-life (h)	346	245	8.0, 8.1 ^b	4–6
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	23,443 for 1,000-mg dose	2,800	747	NR
Clearance (liters/h)	0.0513	0.445	0.917, 0.973 ^b	4.06
Volume of distribution (liters)	7–13	87.6	9.3, 10.2 ^b	60.5
Protein binding (%)	93	85	90	55
Metabolism	No apparent metabolism	No apparent metabolism	No apparent metabolism	No apparent metabolism
Elimination (%)	Urine, 33 unchanged; 12 hydroxy metabolite; feces, 20	Urine, <5; feces, <1 ^e	Urine, 76; feces, <1	Urine, 75 over 24 h

^a AUC, area under the concentration-time curve; C_{max} , maximum serum concentration, T_{max} , time to C_{max} .

^b Parameters shown following both single and multiple doses (parameter following single dose, parameter following multiple doses).

^c Pharmacokinetic parameters determined from a 1,000-mg single intravenous infusion and a 1,500-mg single intravenous infusion, respectively.

^d NR, not reported.

^e After 2 weeks of collection.

Matthew P. Crotty, Tamara Krekel, Carey-Ann D. Burnham, David J. Ritchie. New Gram-Positive Agents: the Next Generation of Oxazolidinones and Lipoglycopeptides. *Journal of Clinical Microbiology*. September 2016 Volume 54 Number 9

Lipoglucopeptidos

Telavancina (Vibativ®):

AF_{inf}

PK_{gen}

EMA (2013):

- Tratamiento de adultos con neumonía nosocomial (NN), incluyendo NAVM, que se sabe o se sospecha SARM

FDA (2009):

- NN incluida NAVM por SAMR
- IPTB

No
comercializado

Dosificación

- 10 mg/Kg cada 24 h iv (120 min)
- IR:
 - ClCr (30-50 ml/min)= 7,5 mg/Kg/24
- Obesos (IMC > 30 kg/m²)= 7,5 mg/kg/24 h

Precaución :

- Prolongación del QT

Contraindicación

- IRA ó ClCr <30 ml/min
- Embarazo
- Hemodialisis



Sólo se debe usar en aquellas situaciones en las que se sabe o se sospecha que no son adecuadas otras alternativas

Lipoglucopeptidos

Telavancina (Vibativ[®]), actividad antimicrobiana:

Organism (no of isolates tested)	MIC ₉₀ , µg/mL			
	Telavancin	Vancomycin	Linezolid	Daptomycin
<i>Staphylococcus aureus</i>				
MSSA (1217)	0.5	1	2	0.5
MRSA (1082)	0.25	1	2	0.5
VISA (23)	1	8	2	4
DNSSA (7)	0.5	2	2	4
Coagulase-negative staphylococci				
Methicillin susceptible (100)	0.5	2	1	1
Methicillin resistant (272)	0.5	2	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i> : vancomycin susceptible (429)	1	2	2	1
<i>Enterococcus faecium</i> : vancomycin susceptible (92)	0.25	1	2	4
Van A (223)	8	512	2	4
Van B (17)	2	512	2	4
<i>Streptococcus pyogenes</i> (68)	0.06	0.5	1	0.06
<i>Streptococcus agalactiae</i> (45)	0.06	0.5	1	0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (204)	0.03	0.5	1	-
<i>Actinomyces israelii</i> (13)	0.25	1	16	4
<i>Clostridium difficile</i> (14)	0.25	1	8	2
<i>Clostridium perfringens</i> (12)	0.125	0.5	2	1
<i>Clostridium ramosum</i> (16)	1	4	8	32
<i>Peptococcus anaerobius</i> (10)	0.25	0.5	8	0.5

NOTE. DNSSA, daptomycin-nonsusceptible *S. aureus*; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *S. aureus*; VISA, vancomycin-intermediate *S. aureus*. *S. aureus* breakpoints were for 1 µg/mL for telavancin (proposed), 2 µg/mL for vancomycin, 4 µg/mL for linezolid, and 1 µg/mL for daptomycin [9–11].

CID 2009; 49(15):1908-14

Lipoglucopeptidos

Telavancina (Vibativ[®]), eficacia en Neumonía nosocomial ATTAIN I y II :

- Fase III: Igual diseño (n=1503)
- Estudios de no inferioridad (20%)
- NN (incluida NAVM) por G +
- Telavancina 10 mg/Kg/día vs Vancomicina 1 g c/12 h durante 7-21 días
- Objetivo primario: Respuesta clínica en la evaluación 7-14 días después de haber finalizado el tratamiento
- Objetivo secundario: Respuesta clínica en pacientes con neumonía por SAMR

Cure Rates at Follow-up/Test-of-Cure Visit by Baseline Pathogen for the Pooled Microbiologically Evaluable Population

Infection type	Telavancin, ^a % (proportion) of patients	Vancomycin, ^a % (proportion) of patients	Treatment difference, ^a % of patients (95% CI)
All <i>Staphylococcus aureus</i> ^b	78.1 (171/219)	75.2 (161/214)	3.0 (-5.0 to 11.0)
All MRSA ^c	74.8 (104/139)	74.7 (115/154)	0.4 (-9.5 to 10.4)
Monomicrobial <i>S. aureus</i>	84.2 (123/146)	74.3 (113/152)	9.9 (0.7 to 19.1)
Vancomycin MIC ≤0.5 µg/mL ^d	89.2 (33/37)	78.6 (22/28)	10.1 (-9.0 to 28.8)
Vancomycin MIC ≥1 µg/mL ^e	87.1 (74/85)	74.3 (78/105)	12.5 (0.5 to 23.0) ^f
MRSA	81.8 (72/88)	74.1 (86/116)	7.9 (-3.5 to 19.3)
MSSA	87.9 (51/58)	75.0 (27/36)	12.2 (-4.2 to 28.8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	90.0 (18/20)	85.7 (18/21)	5.9 (-19.1 to 29.7)
Mixed infections ^g	66.2 (45/68)	79.4 (50/63)	-12.6 (-26.9 to 3.2)
Mixed infections with adequate gram-negative therapy ^h	63.2 (12/19)	66.7 (14/21)	-0.8 (-28.9 to 25.7)

CID 2011;52 (1):31-39

CID 2008;46: 1386-93

Lipoglucopeptidos

Telavancina (Vibativ®), seguridad ATTAI

- En estudios clínicos un 7% pacientes tuvieron un EA serio, y un 8% suspendieron tratamiento por EA
- Nefrotoxicidad (telavancina 3,1%, vancomicina 1,1% (incremento en 1,5 veces creatinina basal: 15% vs 7%)
- EA más frecuentes: náuseas (26%), alteración del sabor (22%), vómitos (13%), orina espumosa (12%) estreñimiento (10%)
- EA relacionados con la infusión (telavancina 2%, vancomicina 6%)
- Efecto teratógeno en ratas

Neumonía Nosocomial

Clcr < 50 ml/min: "Sólo cuando no existan otras alternativas o el beneficio supera los riesgos"

Telavancin for Hospital-Acquired Pneumonia: Clinical Response and 28-Day Survival

Análisis post-hoc : Supervivencia a los 28 días en pacientes con Neumonía nosocomial.

Corey et al. AAC 2014 ;vol. 58(4)2030-37

Click on image to view larger version.

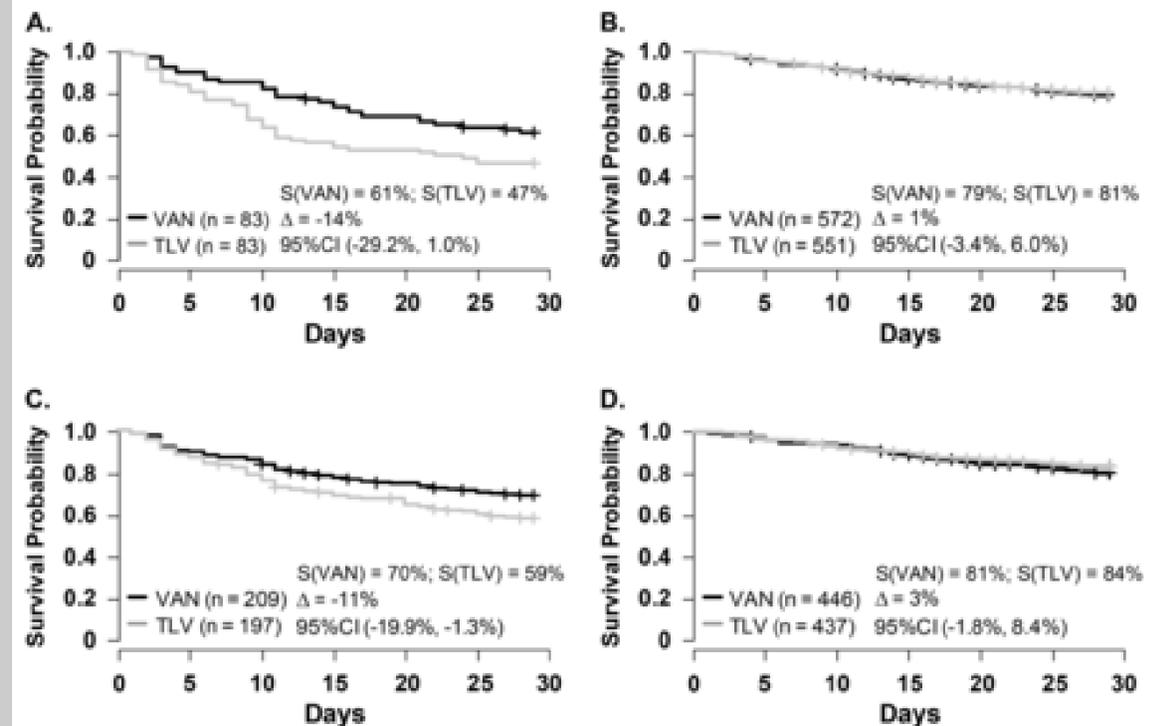


FIG 2

Kaplan-Meier survival curves showing 28-day survival for the ATS/IDSA-AT population (aggregated studies 0015 and 0019) in patients with CL_{CR} values of <30 ml/min (A), ≥30 ml/min (B), <50 ml/min (C), and ≥50 ml/min (D). CI, confidence interval; CL_{CR}, creatinine clearance; S, survival rate; TLV, telavancin; VAN, vancomycin.

Lipoglucopeptidos

Telavancina (Vibativ®), IPPB??:

Adverse events reported in ≥3% of patients in any group in the all-treated population: pooled analysis (studies 0017 and 0018).

Variable	No. (%) of patients	
	Telavancin treatment arm (n = 929)	Vancomycin treatment arm (n = 938)
Any adverse event	735 (79)	676 (72)
Serious adverse event	69 (7)	42 (4)
Discontinued treatment because of an adverse event	73 (8)	53 (6)
Adverse event term		
Taste disturbance	311 (33)	62 (7)
Nausea	249 (27)	142 (15)
Headache	130 (14)	120 (13)
Vomiting	127 (14)	69 (7)
Urine abnormality (foamy urine)	122 (13)	27 (3)
Insomnia	90 (10)	86 (9)
Constipation	96 (10)	61 (7)
Diarrhea	67 (7)	76 (8)
Dizziness	55 (6)	53 (6)
Rash	35 (4)	43 (5)
Infusion site pain	41 (4)	40 (4)
Fatigue	41 (4)	31 (3)
Chills	41 (4)	21 (2)
Generalized pruritus	28 (3)	60 (6)
Infusion site erythema	24 (3)	24 (3)
Decreased appetite	25 (3)	19 (2)
Anxiety	26 (3)	22 (2)
Renal dysfunction	27 (3)	10 (1)
Abdominal pain	17 (2)	26 (3)

ATLAS 1 y 2 (IPTB) FDA)

EMA:
Balance beneficio/riesgo desfavorable



Información a los Profesionales (07/2014)

Stryjewski et al., CID (2008) 46:1683-93

Lipoglucopeptidos

Dalbavancina (Xydalba®):

FDA (2014)/EMA (2015):

- Infecciones bacterianas agudas de piel y tejidos blandos en adultos

Dosificación

- 1000 mg iv seguido de 500 mg iv a la semana (**30 min**) o 1500 mg iv dosis única
- IR:
 - <30 ml/min = 750 mg seguido de 375 mg iv ó 1125 mg en dosis única
 - No ajuste en HD



Precaución

- Igual que otros glucopéptidos
- Inhibidor de transportadores? (digoxina, estatinas??)
- Pacientes con IH moderada ó grave

YA COMERCIALIZADO
Ensayos en pediatría

Lipoglucopeptidos

Dalbavancina (Xydalba[®]), actividad antimicrobiana:

Dalbavancina frente enterococos resistentes a vancomicina

Organism or group and resistance phenotype or serogroup (no. tested)	Cumulative % inhibited at MIC ($\mu\text{g/ml}$) of:							
	≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4
<i>E. faecalis</i>								
VanA (230)	0.4	0.9	2.6	3.9	4.3	4.3	7.4	14.8
VanB (84)	9.5	33.3	70.2	70.2	75.0	78.6	85.7	91.7
<i>E. faecium</i>								
VanA (1,744)	0.1	0.3	1.2	3.1	6.6	11.5	18.3	33.1
VanB (134)	26.1	56.0	71.6	77.6	85.1	90.3	94.0	97.8

Dalbavancina tiene un espectro similar a la vancomicina y es muy activo frente a SASM y SARM, así como frente a SCN resistente a teicoplanina. Las CMI frente a VISA (CMI, 1-2 mg/l) son del orden de 8-10 veces más altas que las correspondientes a SASM o SARM.

Dalbavancina es activa frente a enterococos, incluidos los de los fenotipos VanB y VanC (CMI 50/90%, 0,03/0,12 mg/l), pero no frente a los del fenotipo VanA (CMI 50/90%, 16/32 mg/l)

Biedenbach et al- ACC 2009

McCurdy et al- ACC 2015

Lipoglucopeptidos

Dalbavancina (Xydalba®), eficacia en DISCOVER I y II :

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 5, 2014

VOL. 370 NO. 23

Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy for Skin Infection

Helen W. Boucher, M.D., Mark Wilcox, M.D., George H. Talbot, M.D., Sailaja Puttagunta, M.D.,
Anita F. Das, Ph.D., and Michael W. Dunne, M.D.

N Eng J Med 2014; 370:2169-80

DISCOVER 1 y 2

Eficacia y Seguridad de

- Dalbavancina 1000 mg día 1 y 500 mg iv día 8
vs
- 10-14 días de Vancomicina 1 g (15 mg/Kg) c/12 h iv con paso
Linezolid 600 mg c/12h oral
- 1312 pacientes
(Dalbavancin (n=659) vs Vancomicina/Linezolid (n=653))

No inferioridad de Dalbavancin en el tratamiento de IPPBa

Lipoglucopeptidos

Dalbavancina (Xydalba®), eficacia en DISCOVER I y II :

Tabla 1. Resumen de la eficacia de dalbavancina en el estudio Discover 1.

	Dalbavancina n/N (%)	Vancomicina/ Linezolid n/N (%)	Diferencia absoluta (IC 95%)
Variable principal			
Curación clínica al final del tratamiento en la población CE (día 14-15)			
	214/246 (87%)	222/243 (91,4%)	-4,4 (-9,6 a 1,6)
Variables secundarias			
Respuesta clínica temprana (48-72 h) en población ITT			
	240/288 (83,3%)	233/285 (81,8%)	1,5 (-4,6 a 7,9)
Curación clínica a corto plazo en población CE (día 28 ± 2)			
	212/226 (93,8%)	220/229 (96,1%)	-2,3 (-6,8 a 1,9)

n: número de pacientes, N: población total, IC: intervalo de confianza, ITT: intención de tratar, CE: clínicamente evaluable.

Tabla 2. Resumen de la eficacia de dalbavancina en el estudio Discover 2.

	Dalbavancina n/N (%)	Vancomicina/ Linezolid n/N (%)	Diferencia absoluta (IC 95%)
Variable principal			
Cura clínica al final del tratamiento en la población CE (día 14-15)			
	303/324 (93,5%)	280/302 (92,7%)	0,8 (-3,3 a 4,9)
Variables secundarias			
Respuesta clínica temprana (48-72 h) en población ITT			
	285/371 (76,8%)	288/368 (78,3)	-1,5 (-7,4 a 4,6)
Cura clínica a corto plazo en población CE (día 28 ± 2)			
	283/294 (96,3%)	257/272 (94,5%)	1,8 (-1,8 a 5,6)

n: número de pacientes, N: población total, IC: intervalo de confianza, ITT: intención de tratar, CE: clínicamente evaluable.

Características basales

- Edad media 50 años
- Tipo de infección:
 - 54% Celulitis
 - 25% Abscesos
 - 21% Herida o IHQ
- 11-14% Diabéticos
- 50% SRIS Y 85% Fiebre

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT-DALBAVANCINA/V1/21012016

Informe de Posicionamiento
Terapéutico de dalbavancina
(Xydalba®)

Fecha de publicación: 21 de enero de 2016

Se demuestra la eficacia, en términos de **no inferioridad** de dalbavancina respecto a su comparador, los **criterios de inclusión de pacientes no se ajustaron a las recomendaciones de la EMA**, por lo que el estudio quedó considerado como de **apoyo** en la evaluación de la eficacia de dalbavancina.

Lipoglucopeptidos

Dalbavancina (Xydalba®), seguridad en DISCOVER I y II :

Table 4 Adverse events in phase II/III clinical development program

	Dalbavancin (N = 1778)
Patients with the AE	
TEAE ^a	799 (44.9)
Treatment-related TEAE ^a	328 (18.4)
Serious AEs	109 (6.1)
Serious treatment-related AEs	3 (0.2)
Discontinuation due to a TEAE ^a	53 (3.0)
Discontinuation due to a serious TEAE ^a	22 (1.2)
Death	10 (0.6)
Number of AEs	
AEs, N (N/patient)	2386 (1.34)
Treatment-related AEs ^b (N, % of total)	566 (23.7)
Serious AEs (N, % of total)	135 (5.7)
Serious treatment-related AEs ^c (N, % of total)	3 (0.1)

Data are presented as N (%) unless otherwise indicated

AE adverse event, NS not significant, TEAE treatment-emergent adverse event

^a Cochran-Mantel-Haenszel analysis, adjusted for study

^b Log-normal, Poisson regression model adjusted by study on total number of patients

^c Fisher's exact test

Table 6 Treatment-emergent adverse events at >2 % in either treatment regimen in phase II/III clinical development program

	Dalbavancin (N = 1778)	Comparator (N = 1224)
Treatment-emergent adverse events	799 (44.9)	573 (46.8)
Nausea	98 (5.5)	78 (6.4)
Headache	83 (4.7)	59 (4.8)
Diarrhea	79 (4.4)	72 (5.9)
Constipation	52 (2.9)	30 (2.5)
Vomiting	50 (2.8)	37 (3.0)
Rash	38 (2.1)	22 (1.8)
Urinary tract infection	36 (2.0)	16 (1.3)
Pruritus	32 (1.8)	35 (2.9)
Insomnia	27 (1.5)	30 (2.5)
Treatment-related and treatment-emergent adverse events		
Nausea	49 (2.8)	40 (3.3)
Diarrhea	45 (2.5)	45 (3.7)
Pruritus*	11 (0.6)	23 (1.9)

* p = 0.001

Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies

Michael W. Dunne¹ · George H. Talbot² · Helen W. Boucher³ · Mark Wilcox^{4,5} · Sailaja Puttagunta¹

AAC 2015; 59 (4): 1849-1855

Lipoglucopeptidos

Dalbavancina (Xydalba®), otros estudios en marcha:

Randomized, Double-Blind Comparison of Once-Weekly Dalbavancin versus Twice-Daily Linezolid Therapy for the Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections

Jauregui et al, CID 2005; 41:1407-15



Fase III: aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, IPPBc
873 pacientes
Dalbavancin (n=583) vs Linezolid (n= 293).
No inferioridad.

Efficacy and Safety of Weekly Dalbavancin Therapy for Catheter-Related Bloodstream Infection Caused by Gram-Positive Pathogens

Raad et al, CID 2005; 40:374-280

Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue

Dunne et al, AAC 2015; 59 (4):1849- 1855

FUTURAS
INDICACIONES?????

Alta penetración
de fármaco a
nivel óseo!!

Lipoglucopeptidos

Oritavancina (Orbactiv®):



FDA (2014)/EMA (2015):

- Infecciones bacterianas agudas de piel y tejidos blandos en adultos

Dosificación: 1200 mg dosis única iv (3 horas)

- No requiere ajuste de dosis en IR ó IH

Precauciones:

- Comunes a glucopéptidos
- Prolongación APTT
- Medicamentos con MTE:(CYP2C9-Warfarina)

Contraindicación:

Heparina NF, es necesario esperar 5 días tras la administración de Oritavancina

No
comercializado

TAR-ORI-SD001 (SIMPLIFI): Fase II. Búsqueda de dosis

ENSAYOS SOLO I Y SOLO II: Fase III. Oritavancina 1200 mg dosis única vs Vancomicina

1 g o 15 mg/kg cada 12 h durante 7-10 días en pacientes adultos con IPTB

Lipoglucopeptidos

Oritavancina (Orbactiv®), eficacia SOLO I – SOLO II:

Variable evaluada	Oritavancina (n= 978)	Vancomicina (n= 978)	Diferencia (95% IC)
Principal: Respuesta clínica temprana en la visita de evaluación (48-72h)	794 (81,2%)	794 (80,9%)	0,3 (-3,3-3,7)
Disminución del área de la lesión ≥ 20 %	845 (86,4%)	825 (84,1%)	2,3(-0,9-5,4)
Secundaria: Evaluación de la curación clínica por el investigador (21-29)	794 (81,2%)	787 (80,2%)	1 (-2,5-4,5)
Resultados en pacientes con infecciones con SAMR confirmadas en SOLO 1 y SOLO 2 (mITT)			
	Oritavancina (n= 204)	Vancomicina (n= 201)	Diferencia (95% IC)
Respuesta clínica temprana en la visita de evaluación (48-72h)	166 (81,4%)	162 (80,6%)	0,8 (-6,9-8,4)
Disminución del área de la lesión ≥ 20 %	190 (93,1%)	175 (87,1%)	6,1 (0,5-11,6)
Secundaria (EMA): Evaluación de la curación clínica por el investigador (21-29)	170 (83,3%)	169 (84,1%)	-0,7 (-7,9-6,4)

Corey et al, N Engl J Med. 2014 ;370:2180–90 // Clin Infect Dis 2015 ;60:254–62

Lipoglucopeptidos

Oritavancina (Orbactiv®), seguridad SOLO I – SOLO II:

Análisis a los 60 días	Oritavancina (n= 976) (n%)	Vancomicina (n= 983) (n%)
Pacientes con al menos un EA	540 (55,3%)	559 (56,9%)
EA que llevo a discontinuar tratamiento	36 (3,7%)	41 (4,2%)
Exitus	2 (0,2%)	787 (0,3%)
Principales efectos adversos		
Nauseas	(17,7%)	(18,3%)
Cefaleas	(12,6%)	(11,7%)
Vómitos	(8,2%)	(8,2%)
celulitis	(6,8%)	(5,7%)



Perfil de seguridad general similar

Corey et al, N Engl J Med. 2014 ;370:2180–90 . Corey et al, Clin Infect Dis 2015 ;60:254–62

Lipoglucopeptidos: Nos aportan algo nuevo??

- Ventajas

- Pueden suponer una ventaja en pacientes con sensibilidad disminuida a Vancomicina ($MIC \geq 2 \text{ mg/L}$ [MRSA] o $\geq 4 \text{ mg/L}$ (Enterococco))??
- Oritavancina y Dalbavancin aportan la ventaja de administración en dosis única \longrightarrow ALTA PRECOZ ???
- Teóricamente no monitorización



- Limitaciones

- Una sola indicación
- Necesitamos más estudios eficacia y seguridad
- Impacto económico
- Impacto en la resistencias????

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT-DALBAVANCINA/V1/21012016**

**Informe de Posicionamiento
Terapéutico de dalbavancina
(Xydalba®)**

Fecha de publicación: 21 de enero de 2016

Plan de
Gestión
de
riesgos

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

2. Oxazolidinona

Tedizolid (Sivextro[®]):

FDA (2014/EMA (2015):

- Infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos) en adulto

Dosificación

- 200 mg una vez al día durante 6 días.
- IR, IH: No requiere ajuste

Precauciones

- Mielosupresión
- IMAO, ISRS, Tiramina
- Neuropatía periférica y trastorno del nervio óptico

Farmacocinética

- C_{max}=25-29 mcg ·h/ml
- V_d=67-80
- UPP=70-80 %
- T_{1/2}= 12 h
- Eliminación=80 hep-20% renal

Interacciones:

- Sustratos del CYP
- Sustratos de la pp BCRP
- inhibición de OATP1B1
- IMAO
- ISRS ????

Ya comercializado



TABLE 2 Dosing and pharmacokinetics of new Gram-positive agents (5, 17, 18, 27, 40–42)

Parameter ^a	Oxazolidinones	
	Tedizolid phosphate	Linezolid
Dosing	200 mg oral or intravenous daily	600 mg oral or intravenous every 12 h
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	Oral, 2.0; intravenous, 2.3	Oral, 12.7, 21.2; intravenous, 12.9, 15.1 ^b
T_{max} (h)	Oral, 2.5; intravenous, 1.1	Oral, 1.03, 1.28; intravenous, 0.5 ^b
Half-life (h)	12	4.6
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	Oral, 23.8; intravenous, 26.6	Oral, 91.4, 138; intravenous, 80.2, 89.7 ^b
Clearance (liters/h)	Oral, 6.9; intravenous, 6.4	Oral, 4.8, 7.62; intravenous, 7.38, 8.28 ^b
Volume of distribution (liters)	67–80	40–50
Protein binding (%)	70–90	31
Metabolism	Sulfation (liver)	Oxidation
Elimination (%)	Urine, 18; feces, 82	Urine, 30 (additional 50 as metabolites); feces, minimal

^a AUC, area under the concentration-time curve; C_{max} , maximum serum concentration; T_{max} , time to C_{max} .

^b Parameters shown following both single and multiple doses (parameter following single dose, parameter following multiple doses).

^c Pharmacokinetic parameters determined from a 1,000-mg single intravenous infusion and a 1,500-mg single intravenous infusion, respectively.

^d NR, not reported.

^e After 2 weeks of collection.

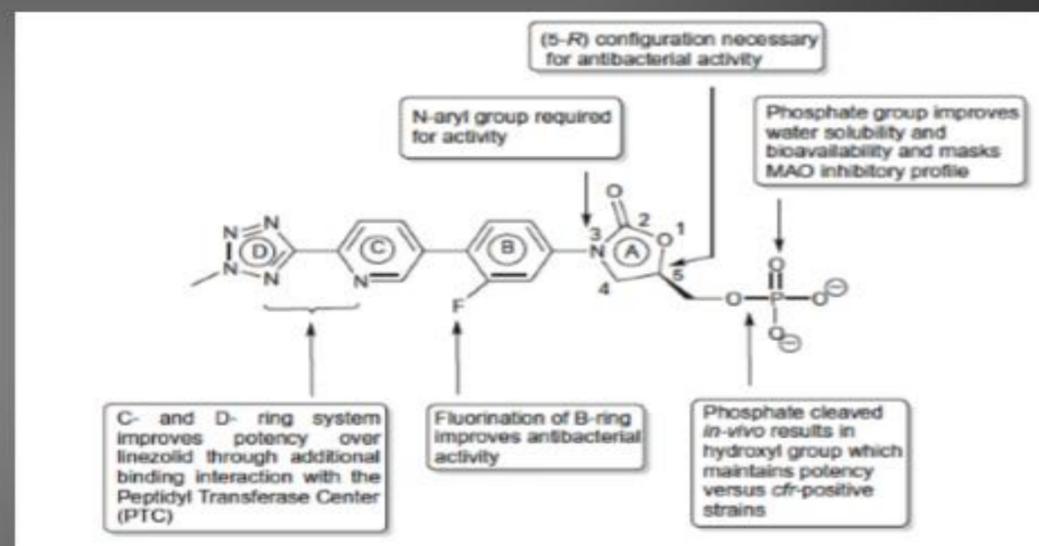
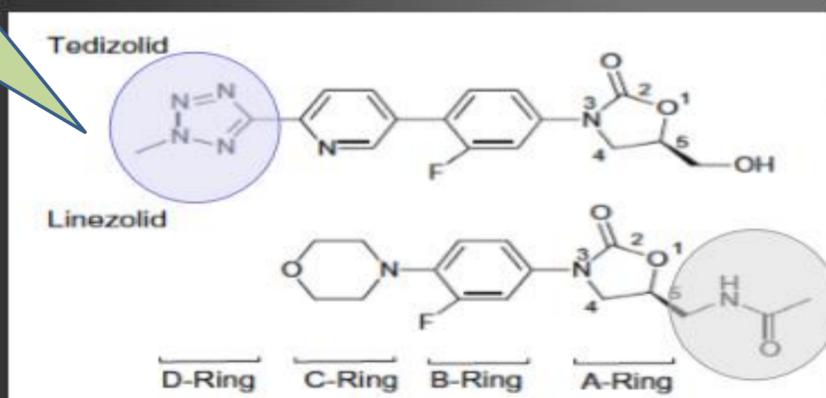
Matthew P. Crotty, Tamara Krekel, Carey-Ann D. Burnham, David J. Ritchie. New Gram-Positive Agents: the Next Generation of Oxazolidinones and Lipoglycopeptides. *Journal of Clinical Microbiology*. September 2016 Volume 54 Number 9

Oxazolidinona

Tedizolid (Sivextro[®]), mecanismo de acción:

Mejora la actividad y aumenta el T1/2

Tedizolid – Estructura y acción



- Unión al ARN ribosómico 23S del ribosoma 50S
- Se une en el sitio A del centro de peptidiltransferasa (PTC), bloqueando la unión del aa-RNAt al sitio A
- Presencia del anillo D aumentar la interacción y, por lo tanto, la potencia

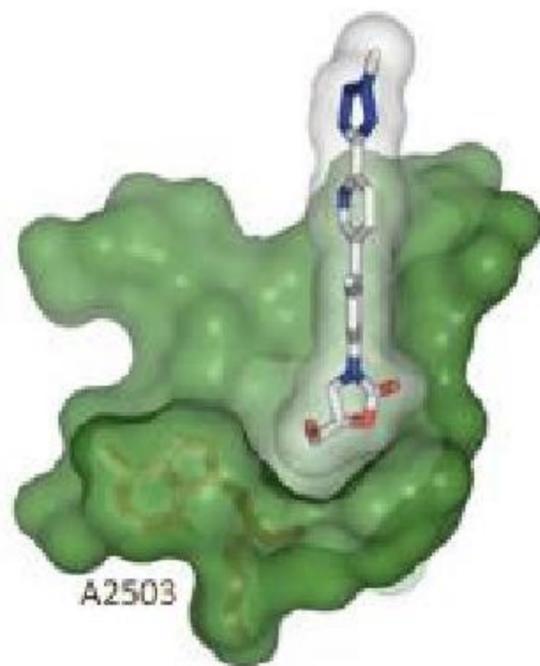
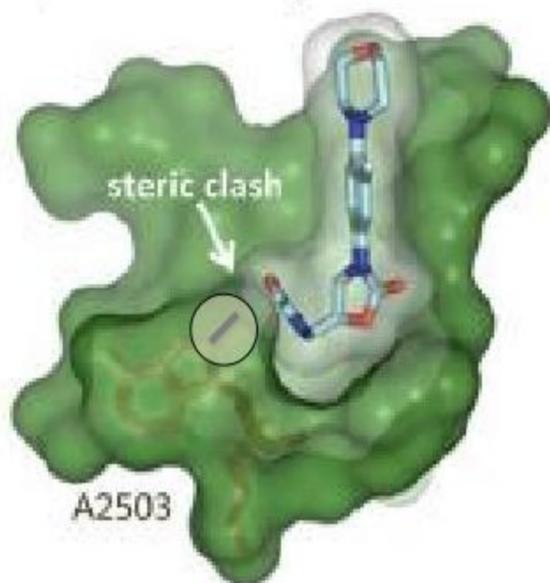
Bacteriostático contra enterococos, estafilococos y estreptococos in vitro.

Oxazolidinona

Tedizolid (Sivextro®), mecanismos de resistencia:

Locke et al. (2010) AAC 54:5337

Metilación (gen cfr) – R a LNZ pero no a TDZ



Mutaciones en 23S RNA o proteínas L3 y L4 - R a LNZ y TDZ

LINEZOLID

TEDIZOLID

Tedizolid: A Novel Oxazolidinone with Potent Activity Against Multidrug-Resistant Gram-Positive Pathogens

George G. Zhanel, Riley Love, Heather Adam, Alyssa Golden, Sheryl Zelenitsky, Frank Schweizer, Bala Gorityala, Philippe R. S. Lagacé-Wiens, Ethan Rubinstein and 6 more

Table 1 In vitro activity (MIC mg/L) of tedizolid and comparators against aerobic Gram-positive organisms

Bacteria	Tedizolid			Linezolid			Vancomycin		
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	0.25	0.5	≤0.015–8	2	2	≤0.25 to >8	1	1	0.25–2
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	0.25	0.5	≤0.015–16	2	2	≤0.25 to >8	1	2	0.25–2
CoNS (MS)	0.25	0.5	0.06–1	1	2	≤0.25–4	2	2	1–2
CoNS (MR)	0.25	0.5	≤0.03–4	1	2	≤0.25–8	2	4	1–4
<i>Enterococcus faecalis</i> (VS)	0.5	0.5	0.12–1	2	2	0.5–4	1	2	0.5–4
<i>Enterococcus faecalis</i> (VR)	0.5	0.5	0.25–1	2	2	0.5–4	512	512	8 to >512
<i>Enterococcus faecium</i> (VS)	0.5	0.5	0.06–2	2	4	0.5–4	0.5	1	0.5–2
<i>Enterococcus faecium</i> (VR)	0.5	0.5	0.06–2	2	4	0.5 to >8	512	512	8 to >512
<i>Streptococcus pyogenes</i> (group A)	0.25	0.25	0.06–0.5	1	1	0.06–2	0.5	1	0.5–1
<i>Streptococcus agalactiae</i>									
<i>Streptococcus pneumoniae</i>									
<i>Streptococcus pneumoniae</i>									
<i>Streptococcus pneumoniae</i>									
<i>Listeria monocytogenes</i>									

Tedizolid hasta 4-8 veces más activo que Linezolid en todas las especies de *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., incluido EVR y *Streptococcus* spp.

MR methicillin-resistant, MS methicillin-susceptible, CoNS coagulase-negative staphylococci, PS penicillin-susceptible (MIC ≤0.06 mg/L), PI penicillin-intermediate (MIC: 0.12–1 mg/L), PR penicillin-resistant (MIC ≥2 mg/L), VS vancomycin-susceptible (MIC ≤4 mg/L), VR vancomycin resistant (MIC ≥32 mg/L). Adapted from references [26–46]

Drugs (2015) 75:253–270

Tedizolid retiene actividad contra las cepas de *S. aureus* que expresan el gen cfr (grupo hidroximetilo en la posición C5)

Oxazolidinona

Tedizolid (Sivextro®), eficacia ESTABLISH 1 y 2:

Tabla 1. Resumen de la eficacia de tedizolid fosfato en el estudio ESTABLISH-1.

	Tedizolid fosfato	Linezolid	Diferencia absoluta (IC 95%)
Variable principal			
Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días tras finalizar tratamiento) en la población por ITT, n/N (%).	284/332 (85,5)	288/335 (86)	- 0,5 (- 5,8 a 4,9)
Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días tras finalizar tratamiento) en la población CE, n/N (%).	264/279 (94,6)	267/280 (95,4)	- 0,8 (- 4,6 a 3,0)
Variabes secundarias			
Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento en la población por ITT, n/N (%).	179/209 (85,6)	181/209 (86,6)	-1 (- 7,6 a 6,0)
Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento en la población CE, n/N (%).	164/171 (95,9)	169/171 (98,8)	- 2,9 (- 6,7 a 1,3)
Curación clínica en la visita al finalizar el tratamiento en la población por ITT, n/N (%).	230/332 (69,3)	241/335 (71,9)	-2,6 (-9,6 a 4,2)
Curación clínica en la visita al finalizar el tratamiento en la población CE, n/N (%).	219/273 (80,2)	232/286 (81,1)	-0,9 (-7,7 a 5,4)
Respuesta clínica temprana (a las 48-72 h) en la población por ITT, n/N (%).	264/332 (79,5)	266/335 (79,4)	0,1 (- 6,1 a 6,2)

Tabla 2. Resumen de la eficacia de tedizolid fosfato en el estudio ESTABLISH-2.

	Tedizolid fosfato	Linezolid	Diferencia absoluta (IC 95%)
Variable principal			
Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días tras finalizar tratamiento) en la población por ITT, n/N (%).	292/332 (88)	293/334 (87,7)	0,3 (-4,8 a 5,1)
Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días tras finalizar tratamiento) en la población CE, n/N (%).	268/290 (92,4)	269/280 (96,1)	-3,7 (8,0 a 0,0)
Variabes secundarias			
Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento en la población por ITT, n/N (%).	173/197 (87,8)	179/202 (88,6)	-0,8 (7,4 a 5,5)
Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento en la población CE, n/N (%).	159/171 (93)	163/168 (97)	-4 (9,7 a 0,4)
Curación clínica en la visita al finalizar el tratamiento en la población por ITT, n/N (%).	304/332 (92)	301/334 (90)	1,4 (-3,0 a 5,9)
Curación clínica en la visita al finalizar el tratamiento en la población CE, n/N (%).	272/304 (90)	280/299 (94)	-4,1 (-8,8 a 0,3)
Respuesta clínica temprana (a las 48-72 h) en la población por ITT, n/N (%).	283/332 (85)	276/334 (83)	2,6 (-3,0 a 8,2)

n: número de pacientes, N: población total, ITT: población por intención de tratar, CE: clínicamente evaluable, IC: intervalo de confianza

n: número de pacientes, N: población total, ITT: población por intención de tratar, CE: clínicamente evaluable, IC: intervalo de confianza

ESTABLISH 1: Tedizolid 200mg/24h VO 6 días frente a linezolid 600mg/12h VO 10 días
ESTABLISH 2: Tedizolid 200mg/24h IV 6 días frente a linezolid 600mg/12h IV 10 días

Demuestra la **NO INFERIORIDAD** de tedizolid frente a linezolid pero sin diferencias estadísticamente significativas

Oxazolidinona

Tedizolid (Sivextro®), seguridad ESTABLISH 1 y 2 :

Mielosupresión

Neuropatía óptica y periférica

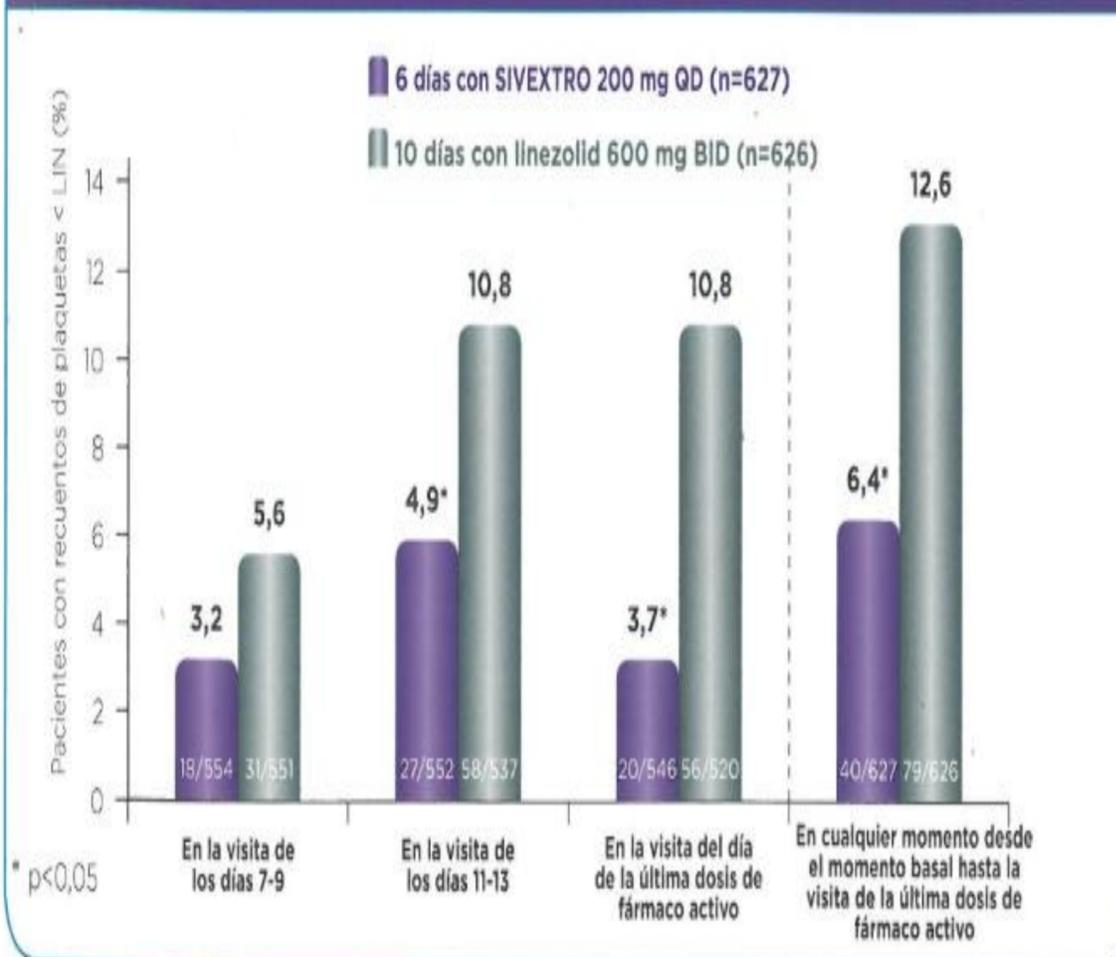
Acidosis láctica

TABLE 3 Most commonly reported treatment-emergent adverse events (≥1% in either treatment group) in the safety population

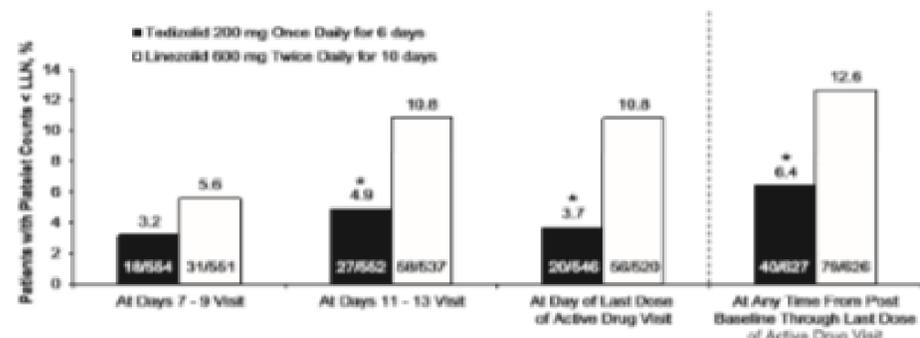
TEAE*	No. (%) of patients with the indicated TEAE	
	200 mg tedizolid once daily	600 mg linezolid twice daily
Total no. of patients	662	662
Gastrointestinal disorders	106 (16.0)^b	152 (23.0)
Nausea	54 (8.2) ^b	81 (12.2)
Diarrhea	26 (3.9)	35 (5.3)
Vomiting	19 (2.9) ^b	37 (5.6)
Constipation	9 (1.4)	6 (0.9)
Dyspepsia	4 (0.6)	8 (1.2)
Infections and infestations	91 (13.7)	78 (11.8)
Abscess	35 (5.3)	26 (3.9)
Cellulitis	17 (2.6)	14 (2.1)
Vulvovaginal mycotic infection	2 (0.3)	9 (1.4)
Nervous system disorders	65 (9.8)	67 (10.1)
Headache	41 (6.2)	39 (5.9)
Dizziness	12 (1.8)	14 (2.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	47 (7.1)	40 (6.0)
Pruritus generalized	11 (1.7)	7 (1.1)
Pruritus	3 (0.5)	9 (1.4)
General disorders and administration site conditions	36 (5.4)	39 (5.9)
Fatigue	9 (1.4)	12 (1.8)
Psychiatric disorders	17 (2.6)	8 (1.2)
Insomnia	10 (1.5)	5 (0.8)

* TEAE, treatment-emergent adverse event.
^b P < 0.05.

SIVEXTRO: La proporción de pacientes que presentaron trombocitopenia fue menor que con linezolid⁵⁷



* p<0,05
 BID = 2 veces al día; LIN = límite inferior de la normalidad; QD = 1 vez al día.
 Shorr, et al. 2015⁵⁷



IG 3 Patients with platelet counts below the lower limit of normal (LLN) (<150,000 cells/mm³) over time. *, P < 0.05. EOT, end-of-therapy.

AAC 2015; 59(2): 864-871

Oxazolidinona

Tedizolid (Sivextro®), que nos aporta??:

■ PROS:

- Pacientes con SAMR , ECN resistencia a LNZ???
- No síndrome serotoninérgico (Profármaco)
- Tratamiento secuencial

■ CONTRAS:

- Limitadas indicaciones
- No ha sido estudiado en pacientes graves
- Insuficiente conocimiento sobre toxicidad en tratamientos prolongados
- Precio



**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT-TEDIZOLID/V1/21102015**

**Informe de Posicionamiento
Terapéutico de tedizolid fosfato
(Sivextro®) en el tratamiento de las
infecciones de la piel y tejidos blandos**

Fecha de publicación: 21 de octubre de 2015

a
p
d
a

c
r
i
s
p
e
l
i
s

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas en los subgrupos estudiados, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

3. Cefalosporinas

Ceftarolina (Zinforo®):

EMA(8/2012):

- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc)
- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en adultos y *niños* > 2 meses (04/16)

Dosificación:

- 600 mg cada 12 h iv en 60 min

IR:

CrCl (ml/min): > 30 - ≤ 50: 400 mg,

15 to ≤ 30: 300 mg

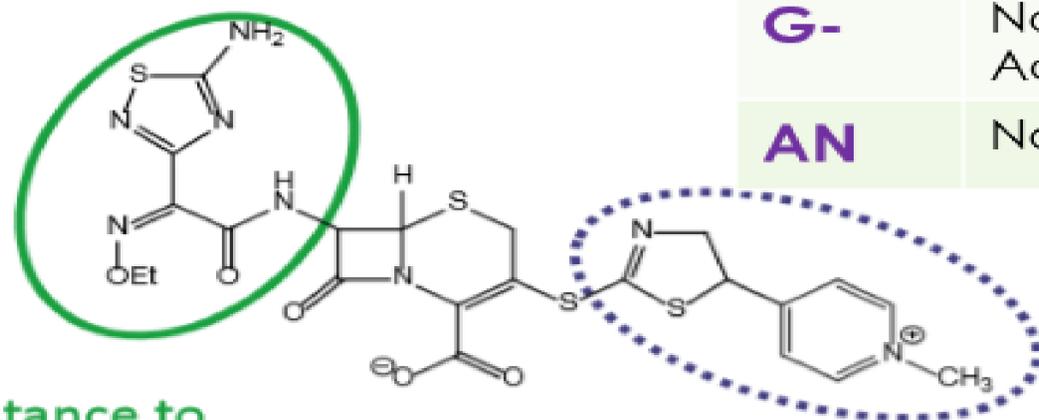
IR terminal y HD: 200 mg

YA COMERCIALIZADO

Cefalosporinas

Ceftarolina (Zinforo®), relación estructura-actividad:

ceftaroline



Resistance to
 β -lactamases

Binding to
PBP2a

Espectro de actividad

G+	SAMR, ECN resistente, <i>S pneumoniae</i> sensible a penicilina????
G-	No: Enterobacterias BLEEs, <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> sp, proteus
AN	No <i>B. fragilis</i>

– Resistencia:

- Bajo nivel (E447K) *mecA*
- Elevado nivel de resistencia:
 - Diversas mutaciones en *mecA* (E447K, Y446N)
 - Mutaciones en los genes *pbp2*, *pbp4* y *gdpP*

- Cefalosporina 5ª generación
- Pro fármaco (Ceftarolina fosamilo)
- Presenta más afinidad por la PBP2a, codificada por el gen *mecA* (SAMR)

Cefalosporinas

Ceftarolina (Zinforo[®]), eficacia CANVAS I y II:

IPTB: CANVAS I y II:

Integrated Analysis of CANVAS 1 Y 2: Phase 3, multicenter, randomized. Double blind Studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomicina plus aztreonam in complicates skin and skin-structures

NAC: FOCUS I y II.

Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia.

- Dos estudios en fase III: CANVAS 1 y 2 (n=1382)
- Estudios de no inferioridad, mismo diseño
- Infecciones complicadas de piel y partes blandas (no pie diabético, no osteomielitis, no material protésico)
- Ceftarolina 600 mg/12 h vs Vancomicina 1 g/12 h + aztreonam 1 g/12 h durante 5-14 días

NO INFERIORIDAD frente grupo comparador

Referencia: Corey GR et al. Integrated Analysis of CANVAS 1 Y 2: Phase 3, multicenter, randomized. Double blind Studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomicina plus aztreonam in complicates skin and skin-structures infection.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Grupo intervención N=693 pac	Grupo control N=685 pac	Diferencia %	IC 95%
Resultado principal -Tasa de curación clínica en MITT: resolución de todos los signos y síntomas de la infección o una mejoría que ya no requiere terapia antimicrobiana.	85.9%	85.5%	0,3	(-3.4 a 4.0)
Variable evaluada en el estudio	Grupo intervención N=610 pac	Grupo control N=592 pac	Diferencia %	IC 95%
Resultado principal -Tasa de curación clínica en CE: resolución de todos los signos y síntomas de la infección o una mejoría que ya no requiere terapia antimicrobiana.	91.6%	92.7%	-1,1	(-4.2 a 2.0)
Variable evaluada en el estudio	Grupo intervención N= 468 pac	Grupo control N=446pac	Diferencia %	IC 95%
Resultado secundarios -Tasa de respuesta microbiológica en ME: ausencia de patógenos en los cultivos.	92.7%	94.4%	-1.7	(-4.9 a 1.6)

MITT: Pacientes aleatorizados que recibieron alguna dosis de los fármacos en estudio

CE: Población Clínicamente Evaluable, incluye pacientes del MITT con criterios de infección de IPPB, que recibieron un mínimo prefijado de dosis de antibióticos y con información de resultados disponible.

ME: Población Microbiológicamente Evaluable, incluye pacientes con ≥1 patógeno aislado en sangre o en una IPPB al inicio.

Cefalosporinas

Ceftarolina (Zinforo[®]), eficacia FOCUS I y II:

NAC: FOCUS I y II.

Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia.

- Dos estudios FOCUS 1 y FOCUS 2 (n=1228)
- Estudios de no inferioridad
- NAC con ingreso hospitalario no UCI
- Ceftarolina 600 mg/12 h vs Ceftriaxona 1 g/24 h durante 5-7 días
- Excluidos pacientes con SARM

NO INFERIORIDAD frente grupo comparador

Tabla 1

Referencia: File TM et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia.¹⁰

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Grupo intervención N=580 pac.	Grupo control N=573 pac.	Diferencia %	IC 95%
Resultado principal -Tasa de curación clínica en MITTE: resolución de todos los signos y síntomas de la infección o una mejoría que ya no requiere terapia antimicrobiana.	82.6%	76.6%	6	(1.4 a 10.7)
Variable evaluada en el estudio	Grupos intervención N=459 pac.	Grupo control N=449 pac.	Diferencia %	IC 95%
Resultado principal -Tasa de curación clínica en CE: resolución de todos los signos y síntomas de la infección o una mejoría que ya no requiere terapia antimicrobiana.	84.3%	77.7%	6.7	(1.6 a 11.8)
Variable evaluada en el estudio	Grupo intervención N= 154 pac.	Grupo control N= 147 pac.	Diferencia %	IC 95%
Resultado secundarios -Tasa de respuesta microbiológica en ME: ausencia de patógenos en los cultivos.	85.1%	75.5%	9.7	(0.7 a 18.8))
Variable evaluada en el estudio	Grupo intervención N= 165 pac.	Grupo control N= 168 pac.	Diferencia %	IC 95%
Resultado secundarios -Tasa de respuesta microbiológica en mMITTE: ausencia de patógenos en los cultivos.	83.6%	75.0%	8.7	(-0.0 a 17.4)

MITTE: Pacientes aleatorizados que recibieron alguna dosis de los fármacos en estudio y que cumplían criterios de NAC de riesgo PORT clase III y IV.
CE: Población Clínicamente Evaluable, incluye pacientes del MITT con criterios de infección de NAC, que recibieron un mínimo prefijado de dosis de antibióticos y con información de resultados disponible.
ME: Población Microbiológicamente Evaluable, incluye pacientes con ≥1 patógeno aislado en sangre o en una IPPB al inicio.
mMITTE: Pacientes MITTE que además presentaban al inicio cultivos con ≥1 microorganismos típicos.

Cefalosporinas

Ceftarolina (Zinforo®), seguridad:

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones			Colitis por Clostridium difficile
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia, leucopenia, trombocitopenia, tiempo de protrombina (PT) prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) prolongado, cociente normalizado internacional (INR) aumentado
Trastornos del sistema Inmunológico		Rash, prurito	Anafilaxia, hipersensibilidad (hinchazón de labio y cara)
Trastornos del sistema Nervioso		Cefalea, mareo	
Trastornos vasculares		Flebitis	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	
Trastornos hepato biliares		Transaminasas aumentadas	
Trastornos renales y Urinarios			Creatinina en sangre aumentada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia, reacciones en el lugar de la perfusión (eritema, flebitis, dolor)	
Exploraciones complementarias	Test de Coombs Directo Positivo		

Porcentaje de sujetos con efectos adverso por ensayo				
Efecto adverso	CANVAS		FOCUS	
	Ceftarolina	Vancomicina + Aztreonam	Ceftarolina	Ceftriaxona
Nausea	5,6	5,1	2,3	2,3
Jaqueca	5,2	4,5	3,4	1,5
Diarrea	4,9	3,8	4,2	2,6
Rash	3,2	2,5	-	-
Otros	44,7	47,5	47	45,7
Discontinuación por EA	3	4,8	4,4	4,1

Informe Genesis, 2013

Cefalosporinas

Ceftarolina (Zinforo[®]), que nos aporta??

■ PROS:

- Pacientes con SAMR con sensibilidad disminuida a SAMR
- Infecciones polimicrobianas (Enterobacterias sensibles)

■ CONTRAS:

- Limitadas indicaciones
- No secuencial
- Insuficiente conocimiento sobre toxicidad
- infecciones polimicrobianas que se sospeche Enterobacterias productoras de BIEES, o PSEUDOMONA
- Precio

Si tenemos en cuenta los costes...

	Oritavancina Vial 400 mg E/3	Vancomicina Viales 1 g o 500 mg	Linezolid Bolsas perfusión 600 mg o comprimidos	Tedizolid Viales 200 mg. Comprimidos 200 mg E/6	Tigeciclina Viales 50 mg	Teicoplanina Viales 200 mg o 400 mg	Daptomicina Viales 350 mg o 500 mg	Dalbavancina Vial 500 mg	Ceftarolina Vial 600 mg	
Precio unitario (PVL+IVA)^a	973,5 €	5,7 € (1 g)	3,99 €(vial o comprimido)	198,7 € (vial o comprimido)	46 €	10,75 € (200mg) 21,5 € (400mg)	79,6 € (350 mg) 100 € (500 mg)	483,6 €	55,5 €	
Posología	1200 mg administrados como una dosis única mediante perfusión intravenosa	1 g cada 12 horas IV	600 mg cada 12 h tanto vía oral como IV	200 mg cada 24 h	dosis inicial de 100 mg, seguida de una dosis de 50 mg cada 12 horas	400 mg IV/IM (6 mg/kg) /12 h durante 3 dosis y posteriormente cada 24h	IPPBc sin bacteriemia por S. aureus concurrente: 4 mg/kg c/24 horas durante 7-14 días, o hasta la desaparición de la infección. IPPBc con bacteriemia por S. aureus concurrente: 6 mg/kg c/24h	1000 mg IV la primera semana en dosis única y 500 mg IV la segunda ^k	600 mg IV cada 12 h durante 5-14 días	
Coste día	2.920,5 €	11,5 €	8 €	198,7 €	92 €	21,5 €	100 €	103,63 i€	111 €	
Coste tratamiento completo	2.920,5 €	114,5 € (10 días)	96 € (12 días ^b)	1.192 € (6 días ^b)	874 € (9,5 días ^b)	215 € (10 días)	1000 € (10 días ^b)	1450,8 €	1054,5 € (9,5 días)	
Costes directos asociados^c	Nº adm.	1 adm.	20 adm.	24 adm.	6 adm.	19 adm.	12 adm.	10 adm.	2 adm.	19 adm.
	€ por adm.	17,41 €	348,14 €	417,84 €	104,46 €	330,79 €	208,92 €	174,1 €	34,82 €	330,79 €
	€ por PKPD	0	74,7 € (3 determ.)	0	0	0	74,7 € (3 determ.)	0	0	0
Coste global	2.937,91 €	537,34 €	513,84 €	1.296,46 €	1.204,79 €	498,62 €	1.174,1 €	1.485,62 €	1.385,29 €	
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+2400,57	REFERENCIA	-23,5	+759,12	+667,45	-38,72	+636,76	+948,28	+847,95	

Informe Genesis-SEFH. Oritavancina . Abril 2016

5. Otros ATB en desarrollo:

(Estudios en fase II/III)

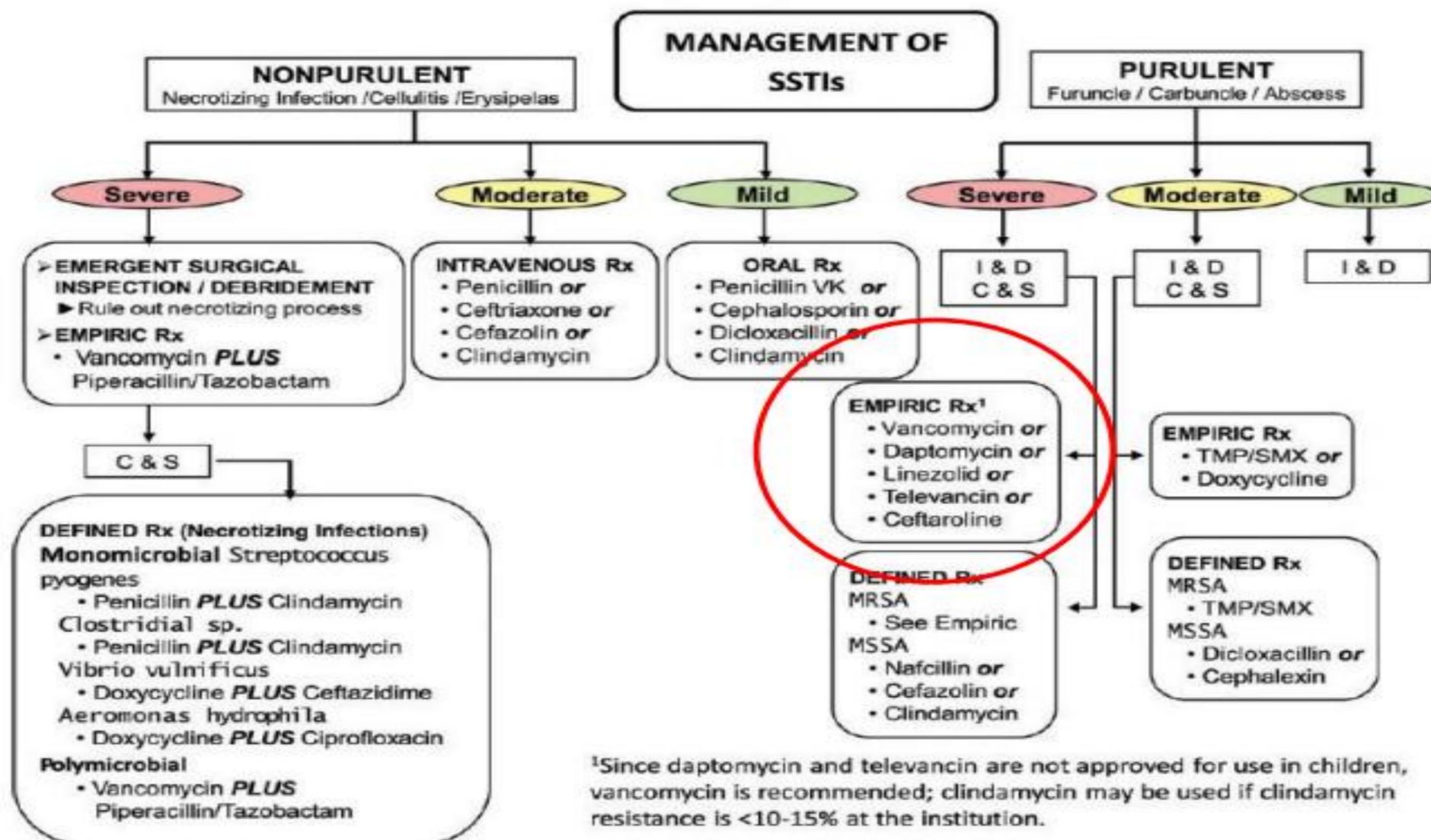
Principio activo	Clase	Fase /Indicación	Comparadores	Estado
Solitromicina	Ketolido	Fase III NAC	Moxifloxacino	Completado
Delafloxacina	Fluorquinolon	Fase III (IPPB) Fase III (NAC)	Azt/Vanc Moxifloxacina/LN	Completando Reclutando
Nemnoxacin	Fluorquinolon	Fase III (NAC) Fase II (IPPB)	Levofloxacino -----	Completado Completado
Zabofloxacina	Fluorquinolon	Fase III (NAC)	Moxifloxacino	Completado
Finafloxacina	Fluorquinolon	Fase II ITU/H. pilory	Ciprofloxacina?	Completado
GSK214944	Inhibidor de Topoisomeras	Fase II (IPPB)	-----	Completado

(Estudios en fase II/III)

Principio activo	Clase	Fase /Indicación	Comparador	Estado
Radezolid	oxazolidinone	Fase II (NAC)	Moxifloxacino	Completado
Omadaciclina	aminometilciclina	Fase III (NAC) Fase III (NAC)	Moxifloxacino Linezolid	Reclutando Activo
Ac Fusidico	Fusidano	Fase II (IPPB, IP, osteomielitis)	Linezolid	Completado
Debio1452	Inhibidor FabI	Fase II (IPPB)	Linezolid	Completado
CG-400549	Inhibidor FabI	Fase II (IPPB, osteomielitis)	Linezolid	Completado
TD-1792	Glicopéptido+ cefalosporina	Fase II (IPPB)	Vancomicina	Completado
Lefamulina	pleuromutilina	Fase III (NAC)	Moxifl/LNZ	Reclutando
Brilacidin		Fase II (IPPB)		Completado

Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America

Dennis L. Stevens,¹ Alan L. Bisno,² Henry F. Chambers,³ E. Patchen Dellinger,⁴ Ellie J. C. Goldstein,⁵ Sherwood L. Gorbach,⁶ Jan V. Hirschmann,⁷ Sheldon L. Kaplan,⁸ Jose G. Montoya,⁹ and James C. Wade¹⁰

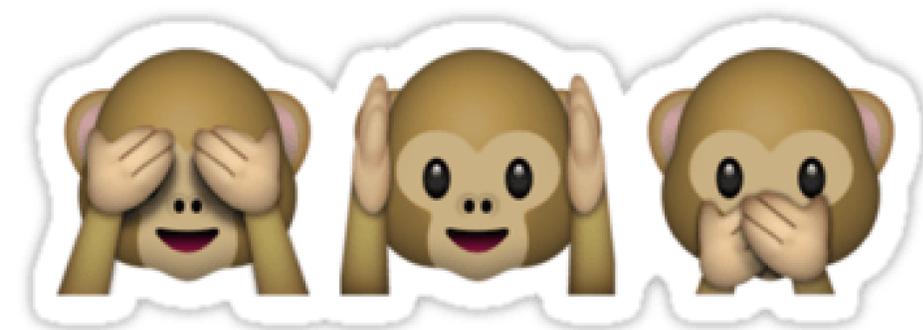


6. Conclusiones:

- IQDP /FAST TRACK
- Indicaciones limitadas (IPTB, NN)
- Corta duración de los estudios (Media 18 meses)
- N^º de pacientes incluidos (media= 666)
- Mecanismos de acción similares a sus predecesores
- Ninguno a mostrado superioridad a su predecesor
- Mejoría en cuanto a seguridad?
- Necesarios estudios post- comercialización
- Estudios microbiológicos (EVR, VRSA?)
- Desarrollo limitado en infecciones graves, bacteriemia, inmunodeprimidos > 65 años
- Precio



Alguna pregunta??





MUCHAS GRACIAS

Far de Favàritx. Menorca