

Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada	2
2. Descripción de la enfermedad.....	3
3. Tratamiento de referencia de la patología	4
4. Evaluación de la eficacia y seguridad	5
4.1. Metodología.....	5
4.2. Resultados de eficacia y seguridad.....	7
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia.....	16
5. Puntos clave.....	19
6. Referencias	20
7. Anexos	22

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo, servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos.

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En Marzo de 2015, dalbavancina (Xydalba[®]) ha recibido la aprobación de la EMA¹, para el tratamiento de pacientes con infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas (ABSSSI).

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC	Dalbavancina. Xydalba [®] . J01XA04.
Mecanismo de acción	Glicopéptido antibacteriano que interrumpe la síntesis de la pared de la célula al unirse al extremo D-alanil-D-alanina de la estructura del peptidoglicano en la pared celular en formación, impidiendo el enlace cruzado (transpeptidación y transglicosilación) de subunidades disacáridas dando lugar a la muerte de la célula bacteriana. En especialmente activa frente a <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina (SARM) y algunos <i>S. aureus</i> con sensibilidad reducida a glicopéptidos (GISA), al igual que frente a estreptococos patógenos.
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento de pacientes adultos con infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas (ABSSSI). (EMA, 18/12/2014) ¹
Posología recomendada	La posología recomendada es de 1000 mg al inicio del tratamiento, seguido de 500 mg una semana después.
Vía de administración	Perfusión intravenosa.
Presentación	Vial, 500 mg (polvo liofilizado de Dalbavancina hidrocloreuro para reconstitución).
Titular de la autorización de comercialización	Durata Therapeutics International B.V.

2. Descripción de la enfermedad

Las ABSSSI constituyen un grupo de infecciones de diverso pronóstico que afectan a la piel, anejos cutáneos, tejido celular subcutáneo, fascias y músculo esquelético². Este tipo de infecciones constituyen un motivo frecuente de consulta en el ámbito tanto ambulatorio como hospitalario y, los casos de infecciones complicadas requieren hospitalización en la mayoría de ocasiones³. El espectro clínico es muy heterogéneo, en general, se clasifican como purulentas o no purulentas y, según su gravedad en leves, moderadas o graves⁴.

La *Food and Drug Administration* (FDA)⁵ incorpora en sus recomendaciones para la evaluación clínica de nuevos antibióticos, todas aquellas infecciones con lesiones de una superficie mínima de 75 cm², que estén incluidas en una de las siguientes categorías:

- Celulitis/erisipelas: Infecciones difusas con áreas diseminadas de eritema, edema y/o induración.
- Infecciones de heridas: Infección caracterizada por el drenaje purulento desde una herida rodeada por eritema, edema y/o induración.
- Abscesos cutáneos mayores: Infección caracterizada por una colección purulenta en la dermis o estructuras más profundas, que se acompañan de eritema, edema y/o induración. Al tratarse de un tipo de infección en la que es habitual el drenaje, que puede influir en el resultado del tratamiento, se recomienda que el número de infecciones de este tipo no supere en los ensayos clínicos el 30% del total de los casos incluidos.

La guía de la EMA para la evaluación de antibióticos en infecciones de piel y tejidos blandos^{6,7}, recomienda, además, para la evaluación de la gravedad de la infección, la presencia de signos o síntomas asociados a un curso agudo del proceso infeccioso.

Aunque en su etiología pueden intervenir virus, parásitos, bacterias y hongos integrantes de la flora saprofita de la piel y mucosas, las infecciones bacterianas son las más frecuentes. Las bacterias más comunes son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y anaerobios que están implicados en un 38-48 % de los procesos. De todos estos microorganismos, el más prevalente es *S. aureus* en un 43-46 %; siendo su variante resistente a meticilina (SARM) uno de los patógenos nosocomiales de mayor importancia y cuyas infecciones invasivas se asocian a una mayor mortalidad y a un coste económico más alto^{8,9}.

3. Tratamiento de referencia de la patología

El tratamiento de las ABSSSI requiere un abordaje multidisciplinar que incluya tratamiento antibiótico y, en los casos en los que sea necesario, cirugía³. El tratamiento antimicrobiano es inicialmente empírico y está condicionado por los microorganismos que en general colonizan el área afectada, el lugar de adquisición de la infección (nosocomial o comunitaria), la presentación clínica, los factores de riesgo, la recepción previa de antibióticos y el patrón de resistencias microbianas del entorno⁹.

Desde hace unos años, el aumento de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de vancomicina y la evidencia de trabajos en los que se constata el aumento de muertes debidas a infecciones por SAMR con CMI para vancomicina > 1 mg/L, junto a la evidencia de cepas resistentes a glicopéptidos (GISA), han restringido el uso de este tipo de antibióticos frente a infecciones por *Staphylococcus* meticilin-resistentes. Como consecuencia, han tenido que ser considerados otro tipo de fármacos con actividad frente a Gram-positivos (linezolid, daptomicina o tigeciclina) para el tratamiento de ABSSSI producidas por estos gérmenes³.

Según las Guías de Práctica Clínica (GPC)⁴ actuales, para el tratamiento de las ABSSSI habrá que tener en cuenta la localización para considerar medidas higiénicas y de desbridamiento, así como el germen responsable para poder iniciar un tratamiento dirigido. En la actualidad, están surgiendo nuevos antibióticos pertenecientes al grupo de lipoglicopéptidos que podrían ser alternativas terapéuticas. Dalbavancina, acaba de recibir la aprobación de la EMA¹ en su informe de 5 de Marzo de 2015, para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y partes blandas.

Se realizó una búsqueda (11 de Febrero de 2015) de guías de práctica clínica GPC de los últimos cinco años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network (GIN)* y en las páginas webs de las sociedades científicas americanas (*Infectious Diseases Society of America (IDSA)*) y españolas (*Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*). Se utilizaron términos libres.

A continuación, se detalla el tratamiento de elección para ABSSSI en pacientes adultos, incluidas las producidas por SAMR, en la única guía localizada:

Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. IDSA (2014)⁴: Las opciones de tratamiento planteadas por la IDSA están basadas fundamentalmente en el contenido de pus o no y en la gravedad de las mismas. De esta manera, para las infecciones purulentas o no purulentas severas (debidas fundamentalmente a SAMR) tanto en tratamiento empírico como dirigido, recomienda utilizar vancomicina, daptomicina, linezolid, telavancina (nuevo lipoglicopéptido análogo de dalbavancina) o ceftarolina.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

Metodología

Para identificar la evidencia disponible en los últimos tres años sobre eficacia y seguridad de dalbavancina, se realizó una búsqueda bibliográfica, con fecha de 11 de febrero de 2015, en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* y *MEDLINE* (a través de *Pubmed*). Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la *European Medicines Agency (EMA)* y *Food and Drug Administration (FDA)*, y en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) como el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*.

Dos evaluadores realizaron la selección de los artículos, y los dos llevaron a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ECA seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁰.

En la siguiente tabla se especifica la población, el medicamento a evaluar, el comparador/es óptimos, las variables de resultados y los diseños a considerar.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D) (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

Población	Pacientes adultos con infecciones bacterianas agudas de la piel y partes blandas (ABSSSI).
Intervención	Dalbavancina
Comparador (es) más apropiado (s)	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina • Teicoplanina • Linezolid • Daptomicina • Tigeciclina • Ceftarolina
Resultados de eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • Curación clínica entre los días 7-14 después de finalizar el tratamiento (variable de eficacia exigida por la EMA) • Respuesta clínica temprana* (variable de eficacia exigida por la FDA) • Mortalidad • Estancia Hospitalaria • Erradicación bacteriana (métodos microbiológicos)

	<p><i>*La respuesta clínica temprana se establece en el intervalo de las primeras 48-72 horas desde inicio del tratamiento y se define como:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Cese de la extensión del eritema en el lugar de la infección, comparado con la zona no afectada. -Temperatura $\leq 37,6^{\circ}$ C después de tres medidas consecutivas, espaciada cada una de ellas 6 horas.
Resultados de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Eventos adversos graves
Diseño	<p>Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotaes [ensayos clínicos aleatorizados (ECA)].</p>

Comentarios:

• **Comparadores:**

El tratamiento estándar aceptado por la GPC más reciente (IDSA)⁹ para el tratamiento de la ABSSSI en pacientes adultos consiste en: vancomicina, linezolid, daptomicina y ceftarolina, por lo que se consideran comparadores activos adecuados.

Teicoplanina, perteneciente al grupo de glucopéptidos, al igual que la vancomicina, está autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos. Así, constituye un comparador aceptable¹¹.

No se incluye telavancina como comparador adecuado (pese a aparecer en la guía IDSA) dado que, en la EMA¹², sólo está aprobada para neumonía nosocomial.

Tigeciclina está aprobado por la EMA como tratamiento para “Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, excluyendo infecciones de pie diabético”¹³, por ello, supone otra alternativa terapéutica a valorar.

• **Variables:**

Una de las cuestiones importantes a tener en cuenta respecto a las variables, son los diferentes criterios de elección de las mismas que presentan la EMA y la FDA.

Las guías de la EMA^{6,7} recomiendan que la valoración principal del efecto debe realizarse en el momento definido en el protocolo, es decir, en la visita a los 7-14 días tras finalizar el tratamiento. También hacen referencia a la necesidad de describir los resultados tanto clínicos como microbiológicos. Respecto a los resultados clínicos, estos deben ser clasificados como curación, fallo de tratamiento o indeterminado. La curación la definen como resolución completa de signos y síntomas clínicos, aunque a veces, pueden considerarse otras definiciones como vuelta al estado basal y no requerir más terapia antimicrobiana. En el caso de los resultados microbiológicos, consideran que ha de comprobarse la erradicación o persistencia del agente causal.

Por otra parte, la FDA⁵ considera como variable fundamental la respuesta clínica temprana a las 48-72 horas desde el inicio de la terapia, evidenciándose por ausencia de fiebre

($\leq 37,6^{\circ}$ C) y cese en la extensión del eritema.

Entre las variables principales medidas tanto en el ensayo pivotal de dalbavancina como en los ECA pivotaes de los comparadores considerados se encuentran: respuesta clínica temprana (determinada generalmente por cese de la extensión del eritema y temperatura $\leq 37,6^{\circ}$ C), erradicación bacteriana, estancia hospitalaria y resolución de signos y síntomas clínicos.

Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron un total de 22 artículos (7 en *The Cochrane Library*, 1 en *CRD* y 14 en *MEDLINE*). No se han identificado informes de evaluación de otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis o revisiones sistemáticas que evalúen dalbavancina en la indicación señalada anteriormente. Cumplió los criterios de inclusión un original.

Por tanto, para el análisis de la eficacia y seguridad se exponen a continuación los datos de los ECA pivotaes (Discover 1 y Discover 2)^{1,14} en cuatro tablas, la primera con las características del estudio (tabla 3), las segunda, tercera y cuarta con los resultados para las variables de eficacia consideradas (tablas 4, 5 y 6) y la quinta con los resultados de seguridad (tabla 7). Además se incluye, a partir del EPAR, un estudio de soporte, VER001-9¹ con sus características (tabla 8), resultados de eficacia (tabla 9) y seguridad (tabla 10).

Discover 1 y Discover 2^{1,14}

Tabla 3. Características de los ECA pivotaes (Discover 1 y 2)^{1,13}

Estudio	VER001-301 y VER001-302.
Diseño	Fase III, doble ciego, internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado y de no inferioridad. Constituido por dos ECA con idéntico diseño. La asignación al azar se estratificó según el tipo de infección y por presencia o ausencia de fiebre, de forma que no más del 30 % de los pacientes incluidos tuviera un absceso importante y al menos el 25 % de ellos tuvieran fiebre.
Duración	2011-2012, Discover 1 (Marzo-2011 a Noviembre-2012) y Discover 2 (Julio-2011 a Diciembre-2012).
Hipótesis	No inferioridad. La determinación de no inferioridad requirió que el límite inferior del IC al 95 % fuera mayor del -10 %.
Grupo tratamiento	Dalbavancina 1000 mg día uno y 500 mg día ocho en infusión intravenosa durante al menos 30 minutos.
Grupo control	Vancomicina 1 g cada 12 horas o 15 mg/kg en infusión intravenosa durante 120 minutos y al menos tres días de tratamiento. Posteriormente se daba la posibilidad de pasar a tratamiento con linezolid oral 600 mg cada 12 horas, hasta completar de 10-14 días de tratamiento.
Variables evaluadas	Variable principal: -Curación clínica al final del tratamiento en la población clínicamente evaluable (día 14-15). Variables secundarias: -Curación clínica al final del tratamiento (día 14-15) en la población por intención de tratar (ITT).

	<p>-Respuesta clínica temprana (a las 48-72 h) en la población ITT. - Curión clínica a corto plazo en la población clínicamente evaluable (día 28 ± 2).</p> <p>Variabes de seguridad: - Eventos adversos - Eventos adversos graves</p> <p><i>NOTA: El solicitante presentó dos planes de análisis estadístico diferentes, contemplando uno de ellos las variables que deben ser tenidas en cuenta según la EMA y otro las variables consideradas por la FDA. En nuestro caso asumiremos el de la EMA.</i></p>
Descripción del análisis	<p>El tamaño muestral para cada estudio fue calculado mediante el método de Farrington–Manning. Se asumió un punto estimado de respuesta temprana del 85 % en cada grupo de tratamiento, con un valor alfa de 0,025 y un margen de no inferioridad del 10 %. Se calculó un total de 556 pacientes para obtener una potencia del 90 %.</p> <p>Para evaluar la eficacia se realizaron dos análisis de la población, uno por intención de tratar y otro por población clínicamente evaluable; esta última contempla a todos los pacientes que se incluyeron en el análisis por ITT que completaron el protocolo sin violaciones y que acudieron a las visitas para la evaluación de los objetivos. En el análisis de seguridad se incluyó a aquellos pacientes randomizados y que al menos recibieron una dosis de fármaco. Las pérdidas fueron consideradas como no respondedores.</p>
Criterios de Inclusión	<p>Pacientes adultos diagnosticados de ABSSSI que exige criterios de celulitis, absceso importante o infección de herida. Éstos deben ir asociados a eritema con extensión mínima de 75 cm². Los pacientes seleccionados debían requerir al menos tres días de tratamiento antibiótico intravenoso, y presentar uno o más signos sistémicos de infección 24 horas antes de la randomización; incluidos fiebre > 38° C y leucocitosis >12.000 mm³ o presencia de bandas ≥ 10 %. Además de eritema, al menos debían cumplir dos de los siguientes signos locales: drenaje purulento, calor localizado, sensibilidad a la palpación e hinchazón o induración.</p>
Criterios de Exclusión	<p>Aquéllos que hubieran recibido tratamiento antibiótico durante los últimos 14 días previos a la randomización.</p>
Características basales (dalbavancina vs. vancomicina/tedizolid)	<p>Edad (mediana) (años): 48,9 vs. 50,3 Sexo (varones), n (%): 393 (59,6) vs. 374 (57,3) Diabetes Mellitus, n (%): 78 (11,8) vs. 92 (14,1) Uso fármaco iv, n (%): 94 (14,3) vs. 107 (16,4) Tipo de Infección, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absceso: 162 (24,6) vs. 173 (26,5) • Celulitis: 354 (53,7) vs. 349 (53,4) • Infección herida: 142 (21,5) vs. 131 (20,1) <p>Fiebre ≥ 38° C, n/n total (%): 549/649 (84,6) vs. 552/649 (85,0) Leucocitos>12.000 mm³, n/n total (%): 247/627 (39,4) vs. 250/621 (40,3) Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), n/n total (%): 332/652 (50,9) vs. 336/652 (51,5) Área infección (cm²): 324 vs. 367</p>
Seguimiento del	<p>Fueron reclutados 1312 pacientes, de los cuales nueve no recibieron</p>

tratamiento	<p>tratamiento alguno, por lo tanto solo 1303 fueron incluidos. El tamaño muestral de ambos grupos de tratamiento fue similar (652 vs. 651) en los grupos de dalbavancina y vancomicina/linezolid respectivamente.</p> <p>El tratamiento fue completado en un 92,3 % de los pacientes en el brazo de dalbavancina y un 92 % de los mismos en el caso de vancomicina/linezolid.</p>
--------------------	--

Tabla 4. Resultados de eficacia de Discover 1.

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

Tabla 5. Resultados de eficacia de Discover 2.

	Dalbavancina	Vancomicina/ Linezolid	Diferencia absoluta (IC 95 %)
Variable principal			
Curación clínica al final del tratamiento en la población clínicamente evaluable (día 14-15), n/N (%)	303/324 (93,5)	280/302 (92,7)	0,8 (-3,3 a 4,9)
Variabes secundarias:			
- Respuesta clínica temprana (a las 48-72 h) en la población ITT, n/N (%)	285/371 (76,8)	288/368 (78,3)	-1,5 (-7,4 a 4,6)
- Curación clínica a corto plazo en la población clínicamente evaluable (día 28 ± 2), n/N (%)	283/294 (96,3)	257/272 (94,5)	1,8 (-1,8 a 5,6)
n: número de pacientes, N: población total, ITT: población por intención de tratar, IC: intervalo de confianza			

Tabla 6. Análisis secundario del éxito del tratamiento para Discover 1 y 2.

Variable	Dalbavancina (N=652) n/N (%)	Vancomicina/Linezolid (N=651) n/N (%)
Respuesta clínica según el tipo de infección		
-Celulitis		
• A las 48-72h	281/354 (79,4)	269/349 (77,1)
• Al final de tratamiento	294/324 (90,7)	276/301 (91,7)
-Absceso		
• A las 48-72h	133/163 (81,6)	149/173 (86,1)
• Al final de tratamiento	125/133 (94,0)	133/139 (95,7)
-Infección de herida		
• A las 48-72h	111/142 (78,2)	103/131 (78,6)
• Al final de tratamiento	98/113 (86,7)	93/105 (88,6)
Evaluación del investigador de la respuesta clínica al finalizar el tratamiento en base al microorganismo		
- <i>S. aureus</i>	187/191 (97,9)	171/177 (96,6)
-SARM	72/74 (97,3)	49/50 (98,0)
- <i>S. pyogenes</i>	19/19 (100)	12/13 (92,3)
Respuesta clínica al final de tratamiento en base al estado basal de Diabetes Mellitus (DM)		
-DM	60/71 (84,5)	67/76 (88,2)
-No DM	457/499 (91,6)	435/469 (92,7)
Respuesta clínica al final del tratamiento en base al estado basal de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)		
-SRIS	257/296 (86,8)	263/290 (90,7)
-No SRIS	260/274 (94,9)	239/255 (93,7)
<p>NOTA: La tasa de éxito a las 48-72 horas se evaluó en la población ITT y la tasa de éxito al final de la terapia en la población por protocolo. La tasa de éxito al final de la terapia en el subgrupo de pacientes con infecciones monomicrobianas se determinó en la población por protocolo.</p>		

Tabla 7. Resultados de seguridad del ECA pivotal.

Variable	Dalbavancina (N=652)	Vancomicina/Linezolid (N=651)	p
Cualquier evento adverso			
-cualquier evento, n (%)	214 (32,8)	247 (37,9)	0,05
-total nº eventos	540	645	0,05
Eventos adversos relacionados con tratamiento			
-cualquier evento, n (%)	80 (12,3)	89 (13,7)	0,45
-total nº eventos	139	183	0,02
Eventos adversos graves, n (%)			
-cualquier evento	17 (2,6)	26 (4,0)	0,16
-eventos relacionados con tratamiento	2 (0,3)	4 (0,6)	0,41
Muertes, n (%)	1 (0,2)	7 (1,1)	0,03
Evento adverso limitante del tratamiento, n (%)	14 (2,1)	13 (2,0)	0,85
Eventos adversos más comunes relacionados con tratamiento			
-náusea, n (%)	16 (2,5)	19 (2,9)	0,62
-diarrea, n (%)	5 (0,8)	16 (2,5)	0,02
-prurito, n (%)	4 (0,6)	15 (2,3)	0,01

El grupo en tratamiento con dalbavancina presentó menos eventos adversos que el grupo comparador. En ambos grupos, los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento fueron náusea, diarrea y prurito.

En un 2,1 % de los pacientes en tratamiento con dalbavancina, éste tuvo que suspenderse por evento adverso, mientras que la suspensión del mismo en el grupo de vancomicina/linezolid fue de un 2 %.

Se produjeron más muertes en el grupo control (7) que en el grupo dalbavancina (1), siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

La duración media de los eventos adversos fue de cuatro días para el grupo dalbavancina y de tres días para el grupo vancomicina/linezolid.

Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó bajo riesgo de sesgo para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁰. Ver Anexo I.

Estudio de soporte (VER001-9)¹

Tabla 8. Características del ECA VER001-9.

Estudio	VER001-9.
Diseño	Fase III, doble ciego, internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado y de no inferioridad.
Duración	Enero 2003 a Mayo 2004.
Hipótesis	No inferioridad. La determinación de no inferioridad requirió que el límite inferior del IC del 95 % fuera mayor del -12,5 % para la variable primaria.
Grupo tratamiento	Dalbavancina 1000 mg día 1, seguido de 500 mg día 8 en infusión intravenosa, con posible cambio a placebo oral (al menos 24 h después de finalizar la terapia intravenosa). La duración total del tratamiento fue de 14 días.
Grupo control	Linezolid 600 mg cada 12 h en infusión intravenosa con la posibilidad de pasar a tratamiento con linezolid oral 600 mg cada 12 horas (al menos 24 h después de finalizar la terapia intravenosa). La duración total del tratamiento fue de 14 días.
Variables evaluadas	<p>Variable primaria:</p> <p>-Respuesta clínica en la visita de curación (14 ± 2 días) en la población clínicamente evaluable.</p> <p>Variables secundarias:</p> <p>- Respuesta clínica en la visita de curación en la población ITT.</p> <p>Variables de seguridad:</p> <p>- Eventos adversos probablemente relacionados con el tratamiento.</p>
Descripción del análisis	<p>La eficacia fue determinada mediante evaluación de las respuestas clínica y microbiológica, ambas por separado y combinadas, en las visitas de curación y de final de tratamiento.</p> <p>En el análisis de eficacia se identificaron prospectivamente cuatro poblaciones: ITT, clínicamente evaluable, ITT microbiológica y población microbiológicamente evaluable.</p> <p>El análisis primario para la variable principal de eficacia fue realizado mediante comparación de la respuesta clínica a ambos tratamientos en la población clínicamente evaluable en la visita de curación.</p>
Criterios de Inclusión	<p>Pacientes adultos con sospecha o diagnóstico de ABSSSI por patógenos Gram-positivos que requirieran terapia parenteral. Se definió ABSSSI complicada como infección profunda del tejido blando o que requiriera intervención quirúrgica (grandes abscesos, quemaduras graves, infección de heridas traumáticas o quirúrgicas e infecciones profundas de la piel) o infecciones causadas o sospechosas de SARM. Los pacientes debían presentar también al menos dos signos/síntomas locales de ABSSSI complicada y al menos un signo de infección sistémica u otro factor determinante (como requerir terapia parenteral).</p>
Criterios de Exclusión	<p>Fueron excluidos aquellos pacientes con sospecha de osteomielitis o artritis séptica, en los que se pudiera esperar dos o más intervenciones quirúrgicas durante el estudio o aquéllos que requirieran tratamiento antimicrobiano que pudiera interferir en la evaluación.</p>

Características basales (Dalbavancina vs. Linezolid)	<p>Edad, mediana \pm desviación estándar (años): 47 \pm 16 vs. 46 \pm 17</p> <p>Sexo (varones), n (%): 353 (62) vs. 172 (61)</p> <p>Tipo de infección, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absceso mayor: 190 (33) vs. 86 (30) • Celulitis: 157 (27) vs. 84 (30) • Otras infecciones de tejidos profundos: 96 (17) vs. 46 (16) • Infección de herida traumática: 63 (11) vs. 33 (12) • Infección de herida quirúrgica: 47 (8) vs. 27 (10) • Quemadura grave infectada: 18 (3) vs. 7 (2) <p>Historia médica, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus: 139 (24) vs. 60 (21) • Enfermedad vascular: 61 (11) vs. 18 (6) • Uso de prótesis: 30 (5) vs. 10 (4) • Cáncer: 3 (1) vs. 2 (1)
Seguimiento del tratamiento	<p>Fueron reclutados 854 pacientes, siendo el tamaño muestral del grupo de dalbavancina aproximadamente el doble que el de linezolid (571 vs. 283).</p> <p>De los 854 pacientes tratados, 700 (82 %) fueron clínicamente evaluables al final del tratamiento y 660 (77 %) fueron clínicamente evaluables en la visita de curación.</p>

Tabla 9. Resultados de eficacia del estudio VER001-9.

	Dalbavancina	Linezolid	RAR (IC 95 %)
Principal Respuesta clínica en la visita de curación en la población clínicamente evaluable (14 \pm 2 días tras finalizar el tratamiento), n/N (%)	386/434 (88,9)	206/226 (91,2)	-2,21 (-7,28 a 2,86)
Secundaria Respuesta clínica en la visita de curación en la población ITT, n/N (%)	437/571 (76,5)	234/283 (82,7)	-6,15 (-12,03 a -0,27)
<p>n: número de pacientes, N: población total, ITT: población por intención de tratar, IC: intervalo de confianza; RAR: Reducción absoluta del riesgo</p>			

Tabla 10. Resultados de seguridad del estudio VER001-9. Eventos adversos posiblemente relacionados con el tratamiento.

	Dalbavancina N=571	Linezolid N=283
-Cualquier evento, %	25,4	32,2
-Náusea, %	3,2	5,3
-Diarrea;%	2,5	5,7
-Niveles elevados de lactato deshidrogenasa sanguínea, %	1,9	1,8
-Cefalea, %	1,9	1,8
- Niveles elevados de gamma glutamiltransferasa, %	1,9	1,4
-Vómitos, %	1,9	1,1
-Rash, %	1,8	1,8
-Resultados anormales de test de función hepática, %	1,6	1,1
- Niveles elevados de alanina aminotransferasa, %	1,2	1,8
-Vaginosis fúngica, %	0,9	1,8
-Heces sueltas, %	0,4	2,1
-Trombocitopenia, %	0,2	2,5

Los eventos adversos fueron generalmente de intensidad leve-moderada, presentándose en un 56 % del grupo dalbavancina y en un 61 % del grupo linezolid. El tipo de eventos y su gravedad fue similar en ambos brazos. La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión fue baja en ambos brazos (2,8 % en el grupo dalbavancina y 3,9 % en el grupo linezolid).

Un pequeño porcentaje de pacientes (3,9 y 3,2 % para los grupos dalbavancina y linezolid respectivamente) suspendió el tratamiento por eventos adversos. Un 7,5 % de los pacientes en el grupo dalbavancina presentó eventos adversos graves y un 8,5 % en el grupo linezolid.

Durante el estudio se produjeron cuatro muertes, dos en cada brazo. Ninguna de ellas se relacionó con el tratamiento.

Calidad del ensayo VER001-9:

En general, el estudio presentó bajo riesgo de sesgo para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁰. Ver Anexo I.

Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Dado que las ABSSSI representan un amplio rango de enfermedades tanto la FDA como la EMA, tal y como se indica en la introducción, han establecido parámetros clínicos para centrarnos en aquellas situaciones en los que el efecto de los antibióticos pueda relacionarse de una forma directa con el curso clínico de la enfermedad. En ambos estudios pivotaes, los pacientes se incluyen en base a dichos parámetros clínicos.

Además, se incluyó un porcentaje aceptable de pacientes graves, dado que un 50 % de los mismos presentaron SIRS.

Los ECA pivotaes utilizaron como comparador vancomicina/linezolid. Éste fue elegido en base a la eficacia y a la rutina de uso de estos antibióticos en la práctica clínica diaria. Previsiblemente, dalbavancina presenta mayor actividad frente SARM, de ahí que los ensayos pivotaes se llevaran a cabo en regiones en las que se esperaba una alta prevalencia de SARM. A pesar de esto, menos del 30 % de los pacientes presentaron diagnóstico de infecciones causadas por SARM. En consecuencia, el comparador elegido (vancomicina/linezolid) podría ser cuestionable, ya que sería adecuado para SARM pero no en el caso de infecciones por *S.aureus* meticilin sensibles, en los que la familia de betalactámicos se consideran generalmente de elección. No obstante, en base a que ambos estudios se llevaron a cabo en zonas de alta prevalencia SARM podemos considerar la elección del comparador aceptable.

En ambos ECA, linezolid se administra durante 10-14 días. Aunque dicha duración es correcta, la tendencia actual es a acortar el tratamiento. De hecho, la guía IDSA⁴ establece una duración del tratamiento de 5 días para celulitis y erisipelas con evolución favorable.

Los resultados clínicos en los estudios con antibióticos, según la EMA, deben ser clasificados como curación, fallo de tratamiento o indeterminado tras finalizar tratamiento (a los 7-14 días de finalizar el mismo, para asegurar la evaluación clínica en ausencia de niveles terapéuticos del antibiótico). Los datos presentados en los dos estudios pivotaes utilizaron como variable principal la curación clínica al final del tratamiento en el día 14-15 desde el inicio del tratamiento. Aunque los niveles plasmáticos de dalbavancina, debido a su elevada vida media, podrían ser terapéuticos en este momento, los resultados pueden considerarse aceptables en base al escaso riesgo de recaída posterior a la evaluación.

En cuanto a la validez interna, la calidad de los ensayos es bastante buena y no parece estar sujeta a sesgo.

En relación a la validez externa, dado que el tratamiento antimicrobiano está condicionado por el entorno local es difícil de valorar.

Tabla 9. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Pacientes adultos diagnosticados de ABSSSI. Se incluyó un porcentaje aceptable de pacientes con infección grave.
Intervención	La dosis y la posología empleada (dalbavancina 1000 mg día de inicio, seguida de 500 mg a la semana) es la autorizada y aprobada en ficha técnica.
Comparadores	Se utilizó vancomicina/linezolid a las dosis utilizadas en ficha técnica, siendo ambos comparadores adecuados. Una cuestión a valorar sería la duración del tratamiento, ha sido de 10 días, y, sin embargo, la tendencia actual es acortar el mismo.
Resultados	Los resultados medidos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes. En ambos ECA pivotaes la variable principal no se ajusta exactamente a las recomendaciones de la EMA; dado que el momento de evaluación es anterior, pero se considera aceptable.
Entorno	En el tratamiento antibiótico el entorno geográfico y clínico es variable, ya que está condicionado por los factores locales.

Tabla 10. Perfil y gaps de evidencia.

Perfil de evidencia del fármaco						
Justificación para el uso del fármaco:						
Dalbavancina es un fármaco que se ha aprobado para el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de la piel y partes blandas en adultos. Para esta indicación existen distintas alternativas terapéuticas y la ventaja que puede aportar dalbavancina es el régimen de administración, que potencialmente reduciría el riesgo de complicaciones asociadas a la terapia parenteral en múltiples dosis y que facilitaría el manejo extrahospitalario del paciente.						
Indicación del fármaco:						
Tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y partes blandas (ABSSSI) en adultos.						
Población	Intervención			Comparador/es		
Pacientes adultos con ABSSSI (celulitis, absceso importante o infección de herida).	Dalbavancina 1000 mg día uno y 500 mg día ocho en infusión intravenosa.			Vancomicina 1 g cada 12 horas o 15 mg/kg en infusión intravenosa y al menos tres días de tratamiento; con posibilidad de pasar a tratamiento con linezolid oral 600 mg cada 12 horas, hasta completar de 10-14 días de tratamiento.		
Diseños de los estudios:						
Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis y ECA pivotaes						
Variable Resultado - 1	Variable Resultado- 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado- 5	Variable Resultado- 6	Variable Resultado- 7
Curación clínica en la	Respuesta clínica	Mortalidad	Estancia Hospitalar	Erradicación	Eventos adversos	Eventos adversos

visita tras fin de tratamiento	temprana		ia	bacteriana (métodos microbiológicos)		graves
Gaps de evidencia						
Resultados de la evaluación						
Variable Resultado - 1	Variable Resultado- 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5	Variable Resultado- 6	Variable Resultado- 7
<p>No hay estudios</p> <p>NOTA: En los estudios se evalúa la curación clínica al finalizar el tratamiento (en la población CE), diferencia absoluta (IC 95 %):</p> <p>Discover 1: -4,4 (-9,6 a 1,6)</p> <p>Discover 2: 0,8 (-3,3 a 4,9)</p> <p>(Nivel de evidencia 1++).</p>	<p>Dos ECA</p> <p>En la población por ITT, diferencia absoluta (IC 95 %):</p> <p>Discover 1: 1,5 (-4,6 A 7,9)</p> <p>Discover 2: -1,5 (-7,4 a 4,6)</p> <p>(Nivel de evidencia 1++).</p>	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios	<p>Dos ECA 13,3 % vs. 43,7 %</p> <p>(Nivel de evidencia 1++).</p>	<p>Dos ECA 0,3 % vs. 0,6 %</p> <p>(Nivel de evidencia 1++).</p>

5. Puntos clave

Dalbavancina a dosis de 1000 mg al inicio del tratamiento y 500 mg en el día 8, ha demostrado su eficacia, en base a criterios de no inferioridad, tanto para la variable principal curación clínica al final del tratamiento en la población clínicamente evaluable, como para las variables secundarias respuesta clínica temprana y curación clínica a corto plazo, frente vancomicina (1000 mg/ 12 h/ 14 días) con posibilidad de cambio a terapia oral con linezolid (600 mg/12 h) a los tres días (Nivel de evidencia 1++).

Respecto al perfil de seguridad, es aceptable y similar al que presentan los comparadores. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron náusea, diarrea y prurito (Nivel de evidencia 1++).

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹⁵ (Anexo II).

6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Assessment report. Xydalba® (dalbavancina) [Internet]. Londres: EMA. 18/12/201 [citado 11 abr 2015]. Xydalba EMEA/H/C/002840/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002840/WC500183871.pdf
2. Ariza J, Gomis M, Barberán J, Gomis M, Barberán J, Sánchez C, et al. Protocolos clínicos SEIMC VI. Infecciones osteoarticulares y de partes blandas. [Internet]. [Madrid]: SEIMC; 2000. [citado 5 mar 2015]. URL: <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosclinicos/seimc-procedimientoclinicovi.pdf>
3. Raya-Cruz M, Ferullo I, Arrizabalaga-Asenjo M, Nadal-Nadal A, Diaz-Antolin MP, Garau-Colom M, et al. [Skin and soft-tissue infections in hospitalized patients: epidemiology, microbiological, clinical and prognostic factors]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(3):152-9.
4. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2014 Jul 15;59(2):147-59.
5. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment [Internet]. [citado 5 mar 2015]. Silver Spring, MD : U.S. FDA; 2013. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071185.pdf>
6. European Medicine Agency (EMA). Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. CPMP/EWP/558/95 rev 2. [Internet]. London: EMA; dic 2011 [citado 11 feb 2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf
7. European Medicine Agency (EMA). Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 REV 2) to address indication-specific clinical data. [Internet]. London: EMA; jun 2012 [citado 11 feb 2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129443.pdf
8. Shorr AF. Epidemiology and economic impact of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: review and analysis of the literature. Pharmacoeconomics. 2007;25(9):751-68.
9. Porrás-Leal L, Sáenz-Gutiérrez A, Calderón-Jiménez P, Gijón-Rodríguez J. Infecciones de piel y partes blandas. En: Capdevila-Morell JA. Protocolos de enfermedades infecciosas.[Internet]. Madrid: SEMI; 2009. [citado 11 feb 2015]. URL: <http://www.fesemi.org/documentos/1354119962/publicaciones/protocolos/enfermedades-infecciosas/capitulo-5.pdf>
10. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [actualizado marzo 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>

11. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica. Targocid® (teicoplanina) [Internet]. Madrid: AEMPS; mar 1991 [citado 03 sep 2015]. URL: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58921/FT_58921.pdf
12. European Medicine Agency (EMA). Assessment report. Vibativ® (telavancina) [Internet]. Londres: EMA. sept 2011 [citado 11 feb 2015]. Vibativ EMEA/H/C/1240. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001240/WC500115363.pdf
13. European Medicine Agency (EMA). CHMP variation assessment report. Tygacil® (tigeciclina) [Internet]. Londres: EMA; jul 2011 [citado 5 mar 2015]. 25p. Procedure Number: EMEA/H/C/000644/II/0057 P46 052. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000644/WC500183771.pdf
14. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. N Engl J Med. 2014;370(23):2169-79.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburg: SIGN; 2014 [citado 11 feb 2015]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁰

Dominios	Discover 1 y 2	VER001-9
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo poco claro	Riesgo de sesgo poco claro
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo	Riesgo de sesgo bajo
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones ¹⁰ .		

Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN¹⁵.

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.