

Oritavancina en dosis única frente a vancomicina durante 7-10 días en el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos por bacterias grampositivas: estudio de no inferioridad SOLO II. Corey GR et al. CID 2015; 60: 254.

MARÍA GIL, DANIELA HURTADO, MIGUEL ÁNGEL GARCÍA

17 FEBRERO 2023

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....**SÍ**

Estudio fase 3. (Estudio que se realiza para probar si un tratamiento nuevo es seguro y funciona bien comparado con el tratamiento estándar. Por ejemplo, en los ensayos clínicos de fase III es posible comparar a grupos de pacientes para determinar qué grupo tiene mejores tasas de supervivencia o menos efectos secundarios. previos a su aprobación para uso clínico. **ESTUDIO FASE 4. Tipo de ensayo clínico en el que se estudian los efectos secundarios de un tratamiento nuevo a lo largo del tiempo después de su aprobación y comercialización.**

Una pregunta debe definirse en términos de:

- *La población de estudio.*

Pacientes adultos con infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas.

Criterios de inclusión:

- al menos 18 años,
- diagnóstico confirmado o de sospecha de infección de piel y partes blandas bacteriana aguda (ABSSSI) causada por un patógeno Gram positivo (G+),
- a juicio del investigador, se necesitarán al menos 7 días de terapia iv.
- cada lesión presente un eritema circundante, edema y/o induración de al menos 75 cm².
- que pacientes tengan signos y síntomas de inflamación sistémica.
- extracción de muestra de cultivo ≤ 24 horas antes de la primera dosis de antibiótico del estudio. Los resultados finales del cultivo no se precisaron para el inicio del fármaco en estudio.
- 3 tipos de infección incluíble: infección de herida (traumática o quirúrgica), celulitis/erisipela (infección cutánea difusa) o absceso cutáneo mayor (colección de pus intra dermis o más profunda).
- presentación: al menos 1 (drenaje purulento, eritema, fluctuación, calor local, edema/induración o dolor a la palpación) junto con al menos 1 dato de SIRS (engrosamiento o dolorimiento de ganglio linfático, hiper o hipotermia, leucocitosis > 10.000, cayados > 10% ("bandemia"), PCR > límite superior de normalidad); incluso pueden no tener este dato de SIRS si > 70 años, DM con necesidad de tratamiento farmacológico o tratamiento con QT o inmunosupresores.

Criterios de exclusión: listado enorme: a destacar

- tratamiento antibiótico previo por el mismo motivo en los 14 días previos (excepto si el patógeno aislado fue R al tratamiento AB iniciado con documentación de progresión clínica, fallo documentado del tratamiento AB a una ABSSSI previa, o tratamiento antibiótico de corta duración 72 h prealeatorización -por ejemplo, profilaxis quirúrgica-),
- infección próxima a dispositivo protésico, sepsis grave o shock refractario,
- bacteriemia conocida o sospechada en el momento del screening,
- sospecha/confirmación de infección por gérmenes Gram negativos (G-),
- infecciones de pie diabético,
- infección concomitante de otro lugar no secundaria a la ABSSSI (artritis, endocarditis, osteomielitis),
- infección de patología cutánea previa con cambios inflamatorios (dermatitis atópica, hidradenitis),
- úlcera de decúbito o vascular,
- fascitis necrotizante,
- infección por G+ con CMI > 2 mg/l,
- inmunosupresión, neutropenia, otra situación amenazante de la vida (endocarditis),
- embarazadas,

- alteraciones de marcadores hepáticos, hiperuricemia/artritis gotosa.

- *La intervención realizada.*

Recibir 1 dosis iv única de oritavancina (O) (1200 mg) (infusión de 3 horas; seguida de infusiones de placebo cada 12 horas) vs 2 dosis diarias de vancomicina (V) (1 g ó 15 mg/kg cada 12 horas) durante 7 - 10 días. Se permitió que el personal de cada centro efectuase ajustes de V según pauta estándar!!! Se autorizó el uso de aztreonam y metronidazol para cubrir G- y anaerobios.

- *Los resultados considerados.*

3 criterios de valoración de eficacia para valorar la NO INFERIORIDAD:

*Criterio principal compuesto a las 48-72 horas (evaluación clínica precoz, ECP/ECE): presencia de 3 elementos:

-cese de extensión o reducción del tamaño de la lesión basal;

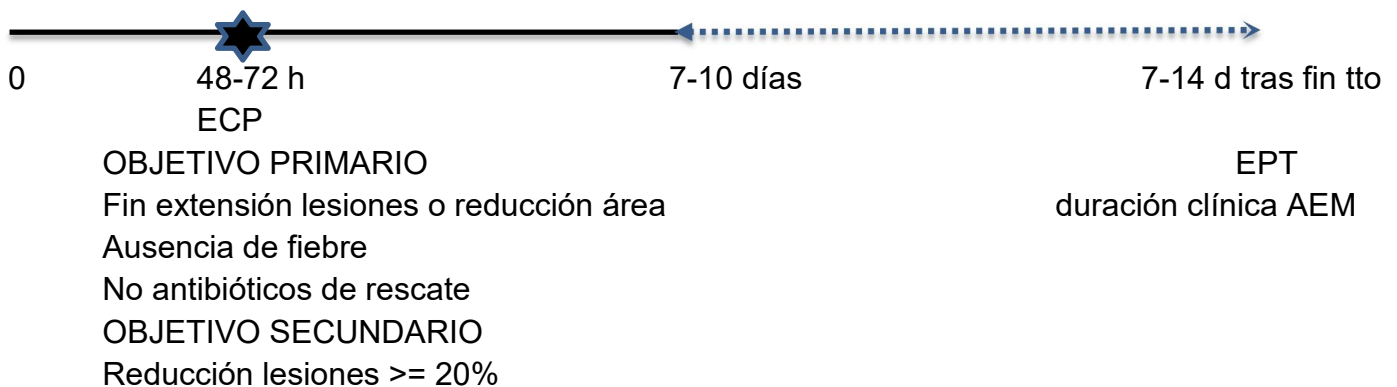
-ausencia de fiebre;

-no uso de antibióticos de rescate, según criterios definidos por FDA;

*curación (éxito, success) clínica evaluada por el investigador 7-14 días tras el tratamiento, en la EPT/PTE, según criterios de la Agencia Europea del Medicamento;

*reducción $\geq 20\%$ en el área de las lesiones a las 48-72 horas (ECP/ECE).

La valoración clínica del paciente lo podemos valorar en este gráfico:



Otras variables de seguridad.

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.....SÍ

- *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*

Se describe como aleatorizado. ¿Método de aleatorización?

Protocolo estudio SOLO-I disponible en web de NEJM: describen un sistema IVRS e IWRS (interactive voice response system ó interactive web response system). Apparently the method of randomization is adequate. The process of realization of blocks, and the election of a type of treatment u otro, se realiza de forma adecuada, centralizado de forma externa, fuera de cada hospital individual donde se realiza el estudio.

La aleatorización se estratificó según región geográfica del centro hospitalario y presencia de diabetes mellitus. El reclutamiento de pacientes con abscesos cutáneos se limitó a un máximo del 30% (quizá fuera el tipo más habitual de infección, seguro que el más grave, y quieren tener una variedad de lesiones cutáneas a valorar con este nuevo tratamiento).

Del protocolo del estudio SOLO-II (publicado en NEJM):

7. PROTOCOL PROCEDURES

7.1. RANDOMIZATION

Patients will be randomized in the order that they qualify, with stratification based on presence of diabetes mellitus, sites and geographic regions (eg, North America, East Europe, West Europe, South America and Asia). The randomization process will be initiated only after confirmation of a patient's eligibility, with the investigator or designee accessing the IVRS/IWRS. The investigator or designee will be asked to input screening patient information; eg, age, gender, diabetic status and type of infection (wound, cellulitis or abscess). A complete list of information required to randomize a patient can be found in the IVRS/IWRS user manual. Once this information is entered into the IVRS/IWRS, the investigator or designee's participation in the randomization process is complete.

Based on the patient information that is entered, the IVRS/IWRS will randomize the patient to either IV oritavancin/IV placebo or IV vancomycin. The screening patient information and randomization result will then be provided to the unblinded study pharmacist and laboratory technician if applicable via a secure method. Each successive patient will be assigned a unique identification number. Allocation will be made to one of two treatment groups, either oritavancin or vancomycin, in a 1:1 ratio. Approximately 960 patients will be randomized (Section 11.1). The date and time of randomization for a given patient is the local date and time that the randomization occurred in IVRS/IWRS.

If a patient is found to be ineligible after signing the informed consent, but prior to randomization, he/she is considered a screen failure, treatment randomization is not to be performed, and study drug is not to be administered.

3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.....Sí

- ¿El seguimiento fue completo?
- ¿Se interrumpió precozmente el estudio?
- ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?

Figura 1.

- Inicialmente se aleatorizan 509 (O) y 510 (V). Análisis por intención de tratar ITT: denominadores 509 (O) y 510 (V).
- No reciben el tratamiento al que se aleatorizan 6 (O) y 8 (V), por lo que quedan 503 (O) y 502 (V) que sí recibieron el tratamiento al que se aleatorizaron. Análisis por intención de tratar modificado ITTm: denominadores 503 (O) y 510 (V).
- Análisis de población clínicamente evaluable: población por ITTm que cumplió criterios de inclusión y exclusión, recibió el curso completo del tratamiento (mínimo 7 días) y se sometió a evaluación clínica por parte del investigador en la EPT (427 O y 408 V).

No hay patógenos G+ aislados en muestras MICRO en 218 (O) (42,8%) y 206 (V) (40,4%).

- Análisis por ITT microbiológica (con gérmenes causales reconocidos MICRO): 285 O y 296 V.
- Análisis por ITT en población con hallazgos microbiológicos clínicamente evaluable: 246 O y 247 V.

Plantean hacer de entrada una valoración del resultado, medido con distintos enfoques estadísticos. La realización de ese análisis de sensibilidad, medir lo mismo desde perspectivas un poco distintas, y hallar resultados análogos, aumenta la consistencia de los resultados hallados. En esa gráfica no se incluyen los que se valoran inicialmente como potencialmente incluibles y que al final son descartados por cumplir criterios de exclusión. Tampoco aclara en ningún sitio del texto si son o no "casos consecutivos". Desconocemos los pacientes que se excluyen antes de aleatorizar, y resta validez externa a los hallazgos del trabajo.

Hay pocas pérdidas para realizar esos análisis.

En métodos estadísticos refieren: “las evaluaciones faltantes se consideraron fracasos de los resultados principales y secundarios de eficacia” (realizan ese análisis “en el peor de los casos”).

Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?.....Sí

Describe el estudio como doble ciego. Del protocolo del estudio SOLO-I publicado en NEJM:

Oritavancin Diphosphate
Confidential

Clinical Study Protocol TMC-ORI-10-01
Page 30

3.5. BLINDING

This is a randomized, double-blind study in which blinding of treatment assignment will be maintained throughout the conduct of the study. The blinding will minimize the potential of study bias.

The site pharmacist(s) (and if applicable the site laboratory technician assessing vancomycin trough levels) will be the only study team members at the site level who are unblinded to treatment assignment. To maintain blinding, direct contact between the unblinded staff and the blinded study team should be limited (Section 5.1.3).

Randomized treatment will be assigned by an automated Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS). The blinding of treatment assignment will be maintained until database lock. Breaking of the blind for a specific patient will be considered only in the case where knowledge of the treatment assignment is deemed essential to patient safety or the occurrence of an SAE that, in the opinion of the investigator, cannot be adequately treated without knowing the identity of the study drug. Any intentional or unintentional breaking of the blind should be immediately reported to the Sponsor.

No menciona específicamente si hace valoración ciega del resultado (“el tercer escalón del teórico triple ciego”). sí explica que “los datos de seguridad fueron revisados por un comité de monitorización de datos de seguridad, externo e independiente, tras el tratamiento de 670 pacientes en estudio”.

5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?.....Sí

- *En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.*

Tabla 1. no se describen valores de p, pero la mayoría de valores son similares (aleatorización aparentemente bien realizada):

- edad 45 y 44,4 años (7,8% $\geq$ 65 años). Mayoritariamente varones (67,2-68,3%) y de raza blanca. IMC 26,8.
- lesiones presentes: 30,9% celulitis, 32,5% abscesos y 36,5% heridas infectadas.
- área de infección similar: 288 vs 309 cm²
- se reconoce patógeno causal 70% de pacientes, 97% el germen aislado se consideró causante de la infección. S aureus más frecuente (O, 250/340 -73,5%- y V, 258/344 -75%-). (SAMR en 201 pacientes), con tasas de SAMR confirmado de 20,4-25,6% en heridas infectadas, 8,3-10,8% en celulitis y 29,2-23,9% en abscesos.

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.....**SÍ**

Evaluaciones clínicas de los enfermos:

- precoz (ECP) tras 48-72 h de inicio de la infusión;
- los días 7-10º de tratamiento o el día en que el paciente dejó de recibir el fármaco (fin de tratamiento, FT);
- evaluación del día 10º;
- 7-14º días tras la visita FT (evaluación post-tratamiento EPT);
- y periodo prolongado de seguridad, 60 días.

Recogidas de muestras de MICRO en el momento de inclusión en el estudio o en las primeras 24 horas.

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

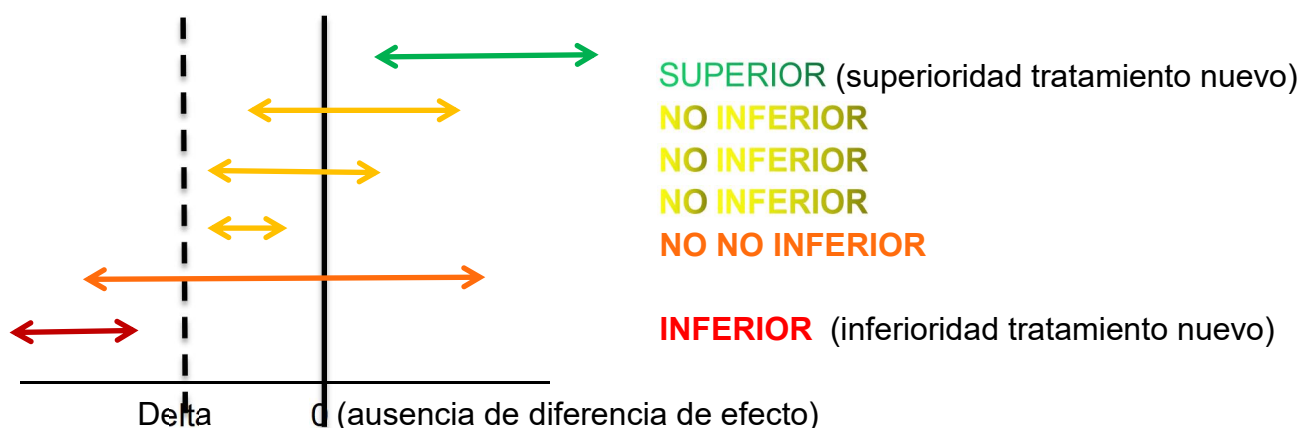
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

Multicéntrico. Estudio llevado a cabo entre ENE 2011 y JUN 2013. No cita el número ni la procedencia de los hospitales incluidos. Viendo la procedencia de los autores principales: EEUU, India y Rusia. Población por intención tratar modificada (AITm): 503 O vs 502 V.

Los 3 criterios de valoración principal alcanzaron el margen de no inferioridad del 10%, por lo tanto, O era no inferior (o equivalente) a V:

- criterio de valoración principal compuesto: cese de extensión o reducción del tamaño de lesiones / ausencia de fiebre / ausencia de tratamiento antibiótico de rescate: 80,1 vs 82,9% = RAR - 2,8% (IC 95% -7,5 a 2,0%)
- curación clínica evaluada por investigador 7-14 días después: 82,7 vs 80,5% = RAR 2,2% (IC 95% -2,6 a 7,0%)
- reducción $\geq 20\%$ en área de lesiones tras 48-72 horas de terapia: 85,9 vs 85,3% = RAR 0,6% (IC 95% -3,7 a 5%)

Gráfica de reducción absoluta de riesgo (RAR = Riesgo grupo nuevo tratamiento "O" - Riesgo grupo tratamiento estándar "V")



Infección de herida: eficacia primaria en ECE 89 % (O) vs 83,5% (V) RAR 5,5 (-1,6 a +12,5); cercano a superioridad de O.

En el análisis de resultado de eficacia secundario en PTE: 84,3% O vs 76,1% V; RAR 8.2 (0 a 16,3) = JUSTO EN EL LÍMITE DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA.

Número de fallos clínicos y pacientes con datos missing: 87 (17,3%) (O) vs 71 (14,1%) (V) en ECE (valoración a las 72 horas).

Muy pocos efectos adversos. En muy pocos casos (3,6 y 2,6%) requirió la interrupción del fármaco en estudio. Sólo 2 fallecimientos durante el estudio!!!!!!

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?...MÁS O MENOS

- ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?

Edad de mis enfermos mucho mayor (media en el estudio de 44,4 - 45 años). también no excesivo sobrepeso (IMC de 26)

Perfil de gravedad de los enfermos teóricamente mucho menor del mío (mortalidad 4 por 1000).

Elevado número de criterios de exclusión = POCA VALIDEZ EXTERNA.

Restringir el número de abscesos (infecciones teóricamente de mayor gravedad) posiblemente no sea representativo de nuestra actividad asistencial habitual (suponemos que el tipo de infección cutánea más habitual en el que nos plantearíamos un tratamiento así sería el absceso cutáneo).

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?.....Sí

- En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?

No encuentro que se mencione en el estudio la duración de la estancia hospitalaria... -suponemos que al poder administrar el tratamiento en 3 horas, el enfermo después se puede marchar a casa.

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?.....Sí

- Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?



MINISTERIO DE SANIDAD

SECRETARÍA DE ESTADO
DE SANIDAD

○ TENKASI

LABORATORIO	MEDICAMENTO	FORMATO	CN	Precio (€)	Criterios para la financiación
LABORATORIOS MENARINI S.A	TENKASI 400 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	3 viales	731211	2.266,83 €	a) y c)

Principio activo: J01XA05- Oritavancina

Sólo por la estancia hospitalaria (que en planta convencional puede estar entre 300 - 500 euros por estancia). Pero se trata de un fármaco indudablemente CARO. ¿Planteable un tratamiento así de caro en una infección con mortalidad del 0,4%?

Teóricas ventajas del tratamiento en monodosis: no interrupciones al tratamiento. Buena adherencia al tratamiento (que contribuye a reducir resistencias). Sería una opción para diversificar el tratamiento en pacientes en los que hasta ahora necesitaban de ingreso hospitalario prolongado, o manejo por UHD (muchas veces también complejo). pero no dejan de ser infecciones cutáneas; estaría muy bien disponer de datos similares para infecciones no cutáneas, más complejas, que precisan tratamientos antibióticos largos (por ejemplo, infecciones de prótesis, que se han excluido en este estudio).

PROTOCOLO estudio SOLO-I

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1310422/suppl_file/nejmoa1310422_protocol.pdf