

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## TENKASI (ORITAVANCINA)

*Tratamento de infeções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas em adultos*

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

15/01/2025

Tenkasi (Oritavancina)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 09/01/2025

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Oritavancina

**Nome do medicamento:** Tenkasi

**Apresentação:** 3 frascos de pó para concentrado para solução para perfusão, doseado a 400 mg, registo nº 5775507

**Titular da AIM:** Menarini International Operations Luxembourg, S.A.

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Tratamento de doentes adultos com infeções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas, com confirmação ou suspeita de MRSA, com resposta inadequada ou intolerância à vancomicina e infeção sensível à oritavancina.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Tenkasi (Oritavancina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Tratamento de infeções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas em adultos.*

Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de oritavancina em relação a vancomicina na população de doentes adultos com infeções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas com confirmação ou suspeita de MRSA. No entanto, considerando a necessidade deste medicamento estar disponível no arsenal terapêutico nacional, a indicação a financiar foi restrita à população com confirmação ou suspeita de MRSA e resposta inadequada ou intolerância à vancomicina.

**RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO:** O financiamento deste medicamento é restrito ao tratamento de infeções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas em doentes adultos com confirmação ou suspeita de MRSA e com resposta inadequada ou intolerância à vancomicina.

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Tenkasi (Oritavancina) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no 25.º (para APH) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A nível da pele os principais agentes de infeção são os microrganismos que a colonizam ocasional e transitoriamente, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, bactérias entéricas Gram-negativas e *Candida albicans*.

Algumas infeções da pele e anexos são superficiais e curam sem sequelas, mas outras são de uma gravidade elevada, com envolvimento de regiões mais profundas, com extensas áreas de necrose e evolução rápida para choque séptico.

Na maioria dos estudos efetuados o *Staphylococcus aureus* foi o agente mais frequentemente isolado nas infeções da pele e tecidos moles, seguido do *Streptococcus pyogenes*. As infeções superficiais podem ser difusas, com pústulas e formação de crostas (impetigo) ou, às vezes, celulite focal ou com abscessos nodulares (por exemplo, furúnculos).

No que respeita ao *Streptococcus*, o mais significativo é o *S. pyogenes*, que é beta-hemolítico e do grupo A de *Lancefield*, podendo causar impetigo, erisipela, celulite ou fasciite necrosante. Também podem surgir complicações tardias não supurativas (por exemplo, glomerulonefrite aguda). Outras espécies de estreptococos são menos prevalentes e envolvem habitualmente infeção de partes moles ou de outros tecidos.

As infecções da pele e tecidos moles são comuns e representam encargos significativos para hospitais e serviços de cuidados de saúde primários. Um estudo, de base populacional nos Estados Unidos, estimou que haja 496 infecções de pele ou tecidos moles diagnosticadas clinicamente por 10.000 pessoas-ano, o que se traduz em mais de 15 milhões de novos casos por ano nos EUA (BMC Infect Dis 2013 May 30;13(1):252). O *Staphylococcus* e o *Streptococcus* são dois dos principais agentes microbianos das infecções da pele e tecidos adjacentes. O *S. aureus* resistente à meticilina, ou MRSA, pode ser particularmente difícil de tratar. Quando há suspeita de MRSA em doentes hospitalizados, com infecções da pele e dos tecidos moles complicadas, o antibiótico glicopeptídeo vancomicina é uma opção de tratamento (Clin Infect Dis 2011 Feb;52(3):e18 ). A oritavancina é da mesma família e é essencialmente ativa contra estreptococos e estafilococos (pelas CIM *in vitro*).

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A oritavancina é um glicopeptídeo e tem três mecanismos de ação: (i) inibição da etapa de transglicosilação (polimerização) da biossíntese da parede celular através da ligação ao péptido de origem dos precursores do peptidoglicano, (ii) inibição da etapa de transpeptidação (ligação cruzada) da biossíntese da parede celular através da ligação aos segmentos de ponte dos péptidos da parede celular, e (iii) disrupção da integridade da membrana bacteriana causando a despolarização, permeabilização e morte rápida da célula. Este último mecanismo é partilhado pela família dos polipeptídeos.

Os microrganismos Gram-negativos são intrinsecamente resistentes a todos os glicopéptidos, incluindo a oritavancina e a vancomicina. Observou-se resistência à oritavancina, *in vitro*, em isolados de *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina. Não existe resistência cruzada entre a oritavancina e famílias de antibióticos não glicopeptídicos. A oritavancina exibe menor atividade *in vitro* contra certos microrganismos Gram-positivos dos géneros *Lactobacillus*, *Leuconostoc* e *Pediococcus* que são intrinsecamente resistentes aos glicopéptidos.

Em estudos clínicos, demonstrou-se a eficácia contra os microrganismos Gram-positivos que tinham sido sensíveis à oritavancina *in vitro*: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus* do grupo anginosus (inclui *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*). Assim, são alternativas terapêuticas aos beta-lactâmicos, (penicilinas para

Tenkasi (Oritavancina)

os estreptococos, isoxazolilpenicilinas e aminopenicilinas para o estreptococos e estafilococos, e cefalosporinas de primeira e segunda geração e algumas de terceira geração como a ceftriaxona algumas tetraciclina, a clindamicina, a linezolida e a vancomicina.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de oritavancina “*para o tratamento de infecções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas em adultos*”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação de oritavancina.

**Tabela 1: População e comparadores selecionados**

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com infecções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas não MRSA  (sub-população 1)	Oritavancina	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Amoxicilina/Ácido Clavulânico (oral ou ev)</li><li>▪ Flucloxacilina (oral ou ev)</li><li>▪ Cefazolina (ev)</li><li>▪ Clindamicina (oral ou ev)</li></ul>
Doentes adultos com infecções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas com confirmação ou suspeita de MRSA  (sub-população 2)	Oritavancina	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Vancomicina (ev)</li><li>▪ Linezolida (oral ou ev)</li></ul>

## Termos de comparação

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>1200 mg administrados em perfusão endovenosa durante 3 horas. Cada frasco com pó para reconstituição em solução contém 400 mg (10 mg/ml). O medicamento é apresentado em embalagem com 3 frascos.</p> <p>O pó deve ser reconstituído com água para preparações injetáveis e o concentrado resultante deve ser diluído num saco com Glucose a 5% para perfusão intravenosa, antes da utilização. São necessários três frascos para injetáveis para diluição para administração de uma perfusão intravenosa única de 1200 mg. Para a diluição só deverá ser utilizado um saco com solução intravenosa de glucose a 5%.</p> <p>É uma administração única.</p>
	Medicamento comparador	<p>A vancomicina foi administrada na dose de 1g ou 15 mg/kg a cada 12h, durante 7 a dias, sendo permitido o ajuste posológico de acordo com a prática clínica habitual. Tendo em conta que o RCM da vancomicina refere que deve ser administrada de 7 a 14 dias, considerar para comparação os 10 dias.</p> <p>A vancomicina existe em pó, em frascos. Deve-se dissolver a vancomicina em 20 ml de água para preparações injetáveis, esterilizada.</p> <p>A vancomicina só deverá ser administrada por perfusão intravenosa lenta, com pelo menos uma hora de duração ou a uma velocidade máxima de 10 mg/min (o que tiver maior duração), e deverá estar suficientemente diluída (pelo menos 100 ml por 500 mg ou pelo menos 200 ml por 1000 mg)</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Ambos os medicamentos são administrados em perfusão por via endovenosa
	Medicamento comparador	

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medida de resultados*) definidos encontram-se na Tabela 3. Foram classificadas estas *medidas de resultado* por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

**Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância**

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Taxa de cura clínica	8	Crítico
Redução da extensão e gravidade das lesões	6	Crítico
Taxa de erradicação microbiológica	5	Importante
Falência terapêutica	7	Crítico
Mortalidade	9	Crítico
Mortalidade por efeitos adversos	9	Crítico
Toxicidade do fármaco	7	Crítico
Reações adversas graves	8	Crítico
Reações adversas	6	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu dois estudos de fase 3<sup>1-3</sup>, aleatorizados, em dupla ocultação, com o mesmo desenho, que incluíram em conjunto 1959 doentes adultos, com um diagnóstico de infecção bacteriana aguda da pele e estruturas cutâneas, que se pensava ser causada ou comprovadamente causada por um patógeno gram-positivo, e que requeriam tratamento endovenoso durante pelo menos 7 dias, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem 7 a 10 dias de vancomicina (n= 983) ou uma dose única de 1200 mg endovenosa de oritavancina (n= 976). A medida de eficácia primária foi uma medida composta de três *endpoints* que foram testados para não inferioridade: lesão cutânea estável ou em redução de tamanho, ausência de febre, e ausência de necessidade de antibiótico de salvação nas 48 a 72 horas após a administração de oritavancina.

Da população do estudo SOLO I, 104/475 doentes (21,9%) no grupo oritavancina eram MRSA, e 100/479 doentes (20,9%) no grupo vancomicina eram MRSA. Da população do estudo SOLO II, 100/503 doentes (19,9%) no grupo oritavancina eram MRSA, e 101/502 doentes (20,1%) no grupo vancomicina eram MRSA. Ou seja, na população ITT dos estudos SOLO I e II, 200/982 doentes (20,4%) da população ITT correspondia á sub-população 2 (MRSA), nas apenas tendo como comparador único a vancomicina (não existem dados disponíveis de comparação com a linezolidina).

Não existem dados de comparação com os comparadores de interesse na sub-população 1 (não MRSA).

### Descrição dos estudos avaliados

#### Estudos SOLO I e SOLO II<sup>1-2</sup>

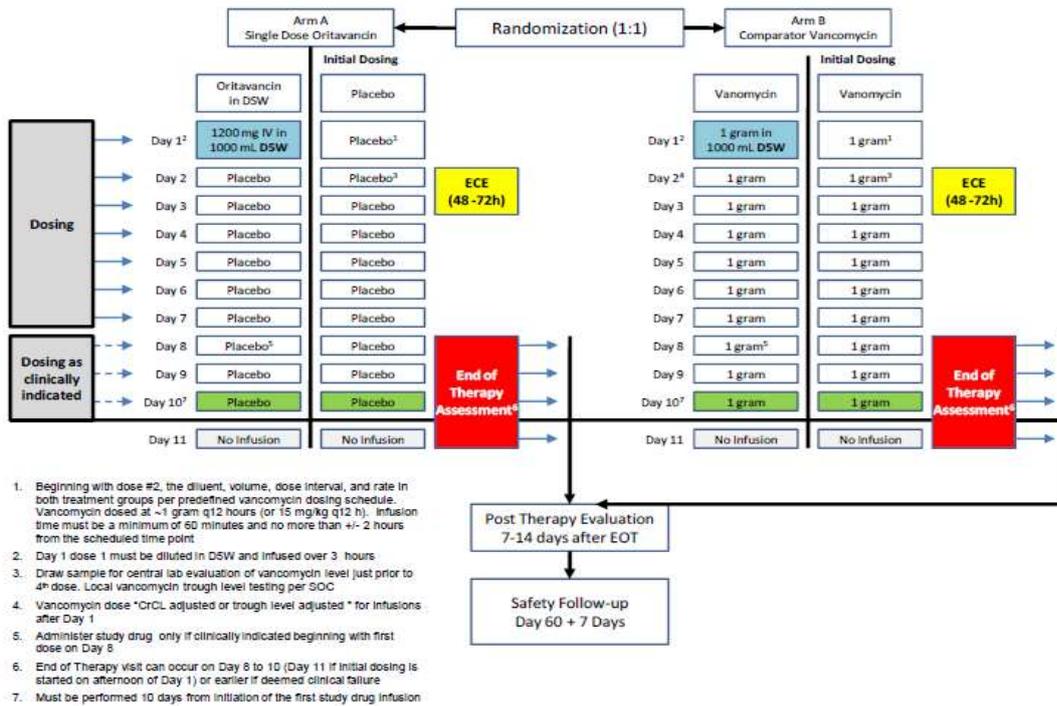
##### *Desenho de estudo*

Os estudos SOLO I e SOLO II foram dois estudos de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, com o mesmo desenho, que incluíram em conjunto 1959 doentes adultos, com um diagnóstico de infecção bacteriana aguda da pele e estruturas cutâneas, que se pensava ser causada ou comprovadamente causada por um patógeno gram-positivo, e que requeriam tratamento endovenoso durante pelo menos 7 dias, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem 7 a 10 dias de vancomicina (SOLO I n= 485; SOLO II=510) ou uma dose única de 1200 mg endovenosa de oritavancina (SOLO I n= 483; SOLO II n= 509). A medida de eficácia primária foi uma medida composta de três *endpoints* que foram

testados para não inferioridade: lesão cutânea estável ou em redução de tamanho, ausência de febre, e ausência de necessidade de antibiótico de salvação nas 48 a 72 horas após a administração de oritavancina.

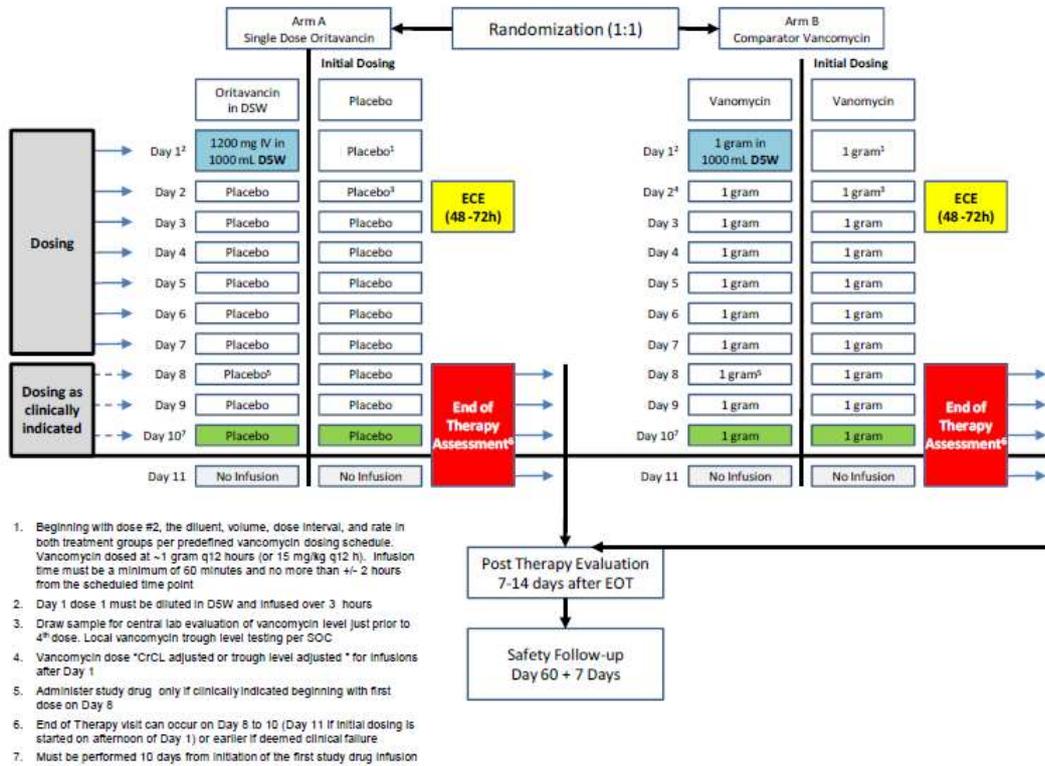
Os desenhos dos estudos estão representados nas Figuras 1 e 2.

Figura 1: *Desenho do estudo SOLO I*



Fonte: Extraído de referência 1

Figura 2: Desenho do estudo SOLO II



Fonte: Extraído de referência 2

### Crêterios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos, com idades igual ou superior a 18 anos, com um diagnóstico de infe o bacteriana aguda da pele e estruturas cutâneas (ABSSSI), que se pensava ser causada ou comprovadamente causada por um patógeno gram-positivo, e que requeriam tratamento endovenoso durante pelo menos 7 dias. Foi colhido uma amostra para cultura menos de 24 horas da administra o do fármaco de estudo. Não eram necessários os resultados finais das culturas para iniciar o antibiótico de estudo.

Uma ABSSSI incluía uma das seguintes infe es:

- Infe es de feridas, quer traumáticas quer cirúrgicas, definidas como drenagem purulenta de uma ferida apresentando um eritema circundante, e/ou uma área de indura o mínima com 75 cm<sup>2</sup> acompanhados de pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas: corrimento ou

drenagem purulenta, eritema-flutuação, sensação de calor ou calor localizado à palpação, edema/induração, dor espontânea ou à palpação;

- Celulite/erisipela – infecção difusa da pele caracterizada por áreas de eritema, edema, e ou induração com uma superfície mínima de 75 cm<sup>2</sup>, acompanhados de pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas: corrimento ou drenagem purulenta, eritema-flutuação, sensação de calor ou calor localizado à palpação, edema/induração, dor espontânea ou à palpação;
- Abscesso cutâneo major – caracterizado por uma recolha de pus na zona da derme ou mais profunda com uma área de superfície mínima de 75 cm<sup>2</sup>, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas: corrimento ou drenagem purulenta, eritema-flutuação, sensação de calor ou calor localizado à palpação, edema/induração, dor espontânea ou à palpação.

Foram excluídos os doentes que receberam previamente antibióticos para agentes gram-positivos nos 14 dias prévios, infeções associadas ou na proximidade de dispositivos prostéticos, com sépsis grave ou refratária, ou infeções a gram-negativos suspeitas ou documentadas.

### ***Aleatorização e alocação aos braços de tratamento***

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem 7 a 10 dias de vancomicina ou uma dose única de 1200 mg endovenosa de oritavancina, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi estratificada por região geográfica, centro de investigação, e presença de diabetes.

A oritavancina foi fornecida através de caixas contendo três frascos de 400 mg de pó liofilizado. Eram necessários 3 frascos para cada doente (1200 mg). O promotor ou o farmacêutico local forneceram os diluentes/placebo.

A vancomicina foi fornecida pelo promotor de um *stock* comercial contendo ampolas com 1 g de um pó liofilizado de vancomicina. A vancomicina foi fornecida como caixas com 10 ampolas. O farmacêutico local, que tinha conhecimento dos braços a que os doentes estavam alocados, foi a única pessoa que preparou a medicação e controlou os níveis de vancomicina.

### ***Procedimentos***

A oritavancina foi dada no dia 1 como uma única injeção endovenosa, na dose 1200 mg diluída em 1000 ml de dextrose em 5% em água ao longo de 3 horas. Começando com a segunda dose, os doentes

receberem infusões de placebo (que incluíram dextrose 5% em água, cloreto de sódio a 0,9%, lactato de Ringer ou isolyte E, que foram administrados ao longo de 60 minutos. As infusões de placebo foram administradas usando volumes e diluentes de acordo com as necessidades para a administração de vancomicina.

O período de tratamento foi o período desde o início da primeira infusão do fármaco de estudo (dia 1) até ao fim da última infusão do fármaco de estudo (dias 7 a dia 10, fim de tratamento). O período de tratamento não podia ser inferior a 7 dias ou superior a 10 dias. Durante o período de tratamento, a eficácia foi avaliada entre as 48 e as 72 horas [avaliação clínica precoce] (ECE – *early clinical evaluation*). O período de seguimento foi o período entre a última infusão do fármaco de estudo (dia 7 a dia 10) e a visita de segurança que ocorreu 60 dias após a primeira administração do fármaco de estudo.

Os procedimentos realizados durante o estudo SOLO I e SOLO II estão descritos na Tabela 4.

**Tabela 4: Procedimentos ao longo do estudo**

Study Procedures	Screening <sup>a</sup> (≤24 h before first dose)	Study Visit					
		Treatment		Follow-up			
		Day 1-9	ECE 48-72 h after first study drug administration	EOT (up to 24 h after last dose) <sup>a</sup>	Day 10 <sup>a</sup> after first study drug administration	PTE 7-14 days after EOT	Day 24 <sup>a</sup> (+ 48 h / - 24 h)
Informed consent	x						
Patient inclusion/exclusion criteria	x						
Medical history	x						
Physical exam (including height & weight at Screening only)	x		[x]	[x]	[x]	[x]	
Temperature <sup>c</sup>	x	x					
Vital signs (blood pressure, heart and respiratory rates)	x		x	x	x	x	
Pregnancy test(s) <sup>d</sup>	x						
Record ABSSEI surgical procedures <sup>e</sup>	x	x					
Examination, measurement, and signs & symptoms of ABSSEI <sup>f</sup>	x	x					
Urinalysis (dip stick)	x	[x]					
Clinical Lab Assessments: CBC with differential, & serum comprehensive metabolic panel <sup>g</sup>	x	[x]	x	x	x	x	
Serum uric acid and creatine phosphokinase	x			x			
Hepatitis B surface antigen	x						
Hepatitis C antibodies	x						
HbA <sub>1c</sub> (if blood glucose level > 170 mg/dL at baseline)		[x]					
Blood for pharmacokinetic analysis <sup>h</sup>		x					x
Microbiology testing – ABSSEI Gram stain and culture and susceptibility testing <sup>i</sup>	x	[x]					
Record prior or concomitant medications <sup>j</sup>		x					
C-reactive protein	x	[x]	x	x	x	x	
Patient Pain Assessment (NRS) <sup>k</sup>	x		x	x	x	x	
Photography and tracing for planimetry of the infection site <sup>l</sup>	x		x	x	x	x	
Health economics		x					
12-lead ECG recording <sup>m</sup>	x	x					
Calculate CrCl	x	[x]	x				
Determine dosing schedule with unblinded pharmacist/designee	x						
Randomization via IVRS/TWRS	x						

Fonte: Extraído de referência 1

### ***Medidas de resultado***

Ao longo do estudo, o tamanho de eritema ou induração/edema foi selecionado e monitorizado em cada doente como o marcador primário para determinar a estabilização ou redução da lesão cutânea em relação à lesão basal.

A medida de eficácia primária foi a resposta clínica precoce na visita ECE (48 a 72 horas após início do tratamento). A resposta clínica precoce foi definida como uma medida de resultado composta de: 1. estabilização ou redução do tamanho da lesão basal; 2. ausência de febre; 3. ausência de necessidade de antibióticos de salvação. O doente era considerado um sucesso no caso de resposta favorável a estes três critérios.

A medida de eficácia secundária principal foi a cura clínica avaliada pelo investigador na avaliação pós tratamento (PTE – *post therapy evaluation*) que ocorreu 7 a 14 dias após a visita de final do tratamento (EOT). Esta medida de eficácia foi considerada a medida de eficácia primária pela EMA, tendo sido especificada uma margem de não inferioridade de 10%, usando a população intenção de tratar e a população clinicamente avaliável. A cura clínica avaliada pelo investigador foi baseada nos sinais e sintomas de ABSSSI primária.

Havia duas medidas de eficácia secundária principais: 1. Redução no tamanho da lesão  $\geq 20\%$ , em relação ao basal, avaliada em ECA. Esta é a medida de eficácia primária definida pela FDA, com uma margem de não inferioridade de 10%, usando a população intenção de tratar e a população clinicamente avaliável; 2, resposta clínica sustida avaliada na visita de avaliação pós tratamento (PTE – *post therapy evaluation*) que ocorreu 7 a 14 dias após a visita de final do tratamento (EOT).

### ***Análise estatística***

O estudo teve um desenho de não inferioridade, tendo a margem de não inferioridade sido definida em 10%. A análise primária foi efetuada na população mITT. Embora a análise primária fosse baseada na população mITT (manutenção ou redução do tamanho da lesão cutânea, resolução da febre às 48 a 72 horas, e ausência de necessidade de antibióticos de salvação, a estimativa do tamanho da amostra teve em conta a necessidade de suficiente poder estatístico para a análise de cura clínica avaliada na visita PTE. Assumiu-se que a manutenção ou redução do tamanho da lesão cutânea, resolução da febre às 48 a 72 horas, e ausência de necessidade de antibióticos de salvação, ocorreria em 75% de cada um dos

Tenkasi (Oritavancina)

grupos de tratamento. Com este pressuposto estimou-se que seriam necessários 960 doentes (480 por grupo de tratamento), para fornecer um poder de 90%, para rejeitar a hipótese nula a um alfa unilateral de 0,025.

Esta amostra também forneceria um poder de 90% para demonstrar não-inferioridade na avaliação da cura clínica a um nível de alfa unilateral de 0,025, assumindo uma margem de não inferioridade de 105, e uma taxa de cura clínica nos dois grupos de tratamento da população mITT de 65%. A taxa de cura clínica foi calculada do seguinte modo:

$$\text{Taxa de cura clínica (\%)} = \frac{\text{Cura}}{\text{Cura} + \text{Falência}} \times 100$$

### ***Resultados***

Dezasseis centros de 11 países (Portugal não participou) participaram no estudo, tendo incluído doentes entre outubro de 2015 e setembro de 2017.

### ***Fluxo de doentes***

Os estudos SOLO I e SOLO II incluíram 1959 doentes (SOLO I: 954; SOLO II: 1005), dos quais 14/978 doentes (2,9%) alocados ao grupo oritavancina, e 14/981 doentes (2,8%) alocados ao grupo vancomicina, não receberam o fármaco de estudo.

Completaram o estudo, 875/978 doentes (89,5%) alocados ao grupo oritavancina, e 848/981 doentes (89,5%) alocados ao grupo vancomicina.

Estes dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Fluxo de doentes dos estudos SOLO I e SOLO II

	Oritavancin (N=475) n (%)	Vancomycin (N=479) n (%)		Oritavancin (N=503) n (%)	Vancomycin (N=502) n (%)
Did not receive study drug	8 (1.7)	6 (1.2)	Did not receive study drug	6 (1.2)	8 (1.6)
Completed study drug/placebo	421 (88.6)	402 (83.9)	Completed study drug/placebo	454 (90.3)	446 (88.8)
Discontinued study drug/placebo early*	54 (11.4)	77 (16.1)	Discontinued study drug/placebo early*	49 (9.7)	56 (11.2)
AE	18 (3.8)	22 (4.6)	AE	16 (3.2)**	9 (1.8)
Abnormal laboratory value(s)	0	2 (0.4)	Abnormal laboratory value(s)	1 (0.2)	1 (0.2)
Abnormal test procedure result(s)	1 (0.2)	0	Protocol violation	4 (0.8)	4 (0.8)
Protocol violation	0	4 (0.8)	Patient withdrew consent	12 (2.4)	20 (4.0)
Patient withdrew consent	14 (2.9)**	22 (4.6)	Administrative problems	6 (1.2)	16 (3.2)
Administrative problems	8 (1.7)	16 (3.3)	Confirmation of Gram-negative infection only	1 (0.2)	0
Confirmation of Gram-negative infection only	2 (0.4)	0	Sponsor decision (discontinued by Sponsor)	1 (0.2)***	1 (0.2)
Sponsor decision (discontinued by Sponsor)	1 (0.2)	1 (0.2)	Resolution of infection per investigator	1 (0.2)	0
Resolution of infection per investigator	1 (0.2)	0	Unsatisfactory therapeutic effect	7 (1.4)	5 (1.0)
Unsatisfactory therapeutic effect	9 (1.9)	10 (2.1)	Completed the study	455 (90.5)	446 (88.8)
Completed the study	433 (91.2)	423 (88.3)	Did not complete the study	48 (9.5)	56 (11.2)
Did not complete the study	42 (8.8)	56 (11.7)	AE	1 (0.2)	0
AE	1 (0.2)	1 (0.2)	Patient withdrew consent	14 (2.8)	15 (3.0)
Patient withdrew consent	16 (3.4)	20 (4.2)	Administrative problems	0	1 (0.2)
Administrative problems	0	1 (0.2)	Death	1 (0.2)	1 (0.2)
Death	1 (0.2)	2 (0.4)	Lost to follow-up	28 (5.6)	36 (7.2)
Lost to follow-up	21 (4.4)	32 (6.7)	Other	4 (0.8)	3 (0.6)
Other	3 (0.6)	0			

### Características basais dos doentes

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento, em relação às características demográficas e clínicas das populações incluídas. Contudo, a população MRSA (a população de interesse em relação ao comparador vancomicina) representava apenas 12,2% do grupo oritavancina, e 13,5% do grupo vancomicina.

As características basais das populações incluídas nos estudos SOLO I e SOLO II por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: Características basais das populações

Characteristic	All patients <sup>a</sup>		MRSA patients <sup>b</sup>	
	Oritavancin (N = 978)	Vancomycin (N = 981)	Oritavancin (n = 204)	Vancomycin (n = 201)
Age (years)				
Mean (S.D.)	45.6 (13.8)	44.3 (14.4)	42.5 (12.2)	41.2 (13.5)
Median	46.0	45.0	43.0	42
Range	18–89	18–93	18–76	18–78
No. (%) aged ≥65 years	86 (8.8)	77 (7.8)	8 (3.9)	6 (3.0)
Sex [n (%)]				
Female	339 (34.7)	337 (34.4)	78 (38.2)	73 (36.3)
Male	639 (65.3)	644 (65.6)	126 (61.8)	128 (63.7)
Race [n (%)]				
Asian	275 (28.1)	276 (28.1)	24 (11.8)	26 (12.9)
Black	57 (5.8)	57 (5.8)	19 (9.3)	18 (9.0)
White	630 (64.4)	631 (64.3)	152 (74.5)	152 (75.6)
Other	16 (1.6)	17 (1.7)	9 (4.4)	5 (2.5)
Body weight (kg)				
Mean (S.D.)	79.0 (22.7)	80.3 (25.0)	79.0 (21.2)	82.0 (25.3)
Median	75	75.4	76.4	77.3
Range	35–200	36–220	42–152	40–188
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
Mean (S.D.)	27.7 (7.6)	27.8 (8.0)	27.3 (7.1)	27.9 (7.8)
Median	26.2	25.9	26.2	25.8
Range	15–74	14–84	15–56	16–58
BMI [n (%)]				
<25 kg/m <sup>2</sup>	406 (41.5)	420 (42.8)	85 (41.7)	83 (41.3)
25 to <30 kg/m <sup>2</sup>	294 (30.1)	282 (28.7)	67 (32.8)	59 (29.4)
≥30 kg/m <sup>2</sup>	278 (28.4)	279 (28.4)	52 (25.5)	59 (29.4)
Infection type [n (%)]				
Wound	283 (28.9)	281 (28.6)	62 (30.4)	65 (32.3)
Cellulitis	387 (39.6)	400 (40.8)	32 (15.7)	41 (20.4)
Abscess	308 (31.5)	300 (30.6)	110 (53.9)	95 (47.3)
Diabetes mellitus [n (%)]	139 (14.2)	140 (14.3)	22 (10.8)	28 (13.9)
Intravenous drug use [n (%)]	286 (29.2)	282 (28.7)	80 (39.2)	64 (31.8)
SIRS [n (%)] <sup>c</sup>	169 (17.3)	173 (17.6)	23 (11.3)	30 (14.9)
Temperature ≥38.0 °C [proportion (%)]	186/978 (19.0)	185/981 (18.9)	18/204 (8.8)	15/200 (7.5)
WBC count >12,000 mm <sup>3</sup> [proportion (%)]	216/887 (24.4)	210/879 (23.9)	44/194 (22.7)	52/189 (27.5)
Lesion area (cm <sup>2</sup> )				
Mean (S.D.)	398 (433)	417 (446)	339 (304)	343 (308)
Median	267	274	246	246
Range	19–4250	57–3417	76–2068	70–2017
No. (%) ≥75 cm <sup>2</sup>	971 (99.3)	976 (99.5)	204 (100)	200 (99.5)

S.D., standard deviation; BMI, body mass index; intravenous; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; WBC, white blood cell.

<sup>a</sup> Modified intent-to-treat (mITT) population.

<sup>b</sup> Microbiologically mITT (MicroITT) population.

<sup>c</sup> Meets SIRS criteria.

Fonte: Extraído de referências 1 e 2

## Eficácia

### *Resposta clínica precoce (Estabilização ou redução do tamanho da lesão basal, ausência de febre e ausência de necessidade de antibióticos de salvação às 48-72 h)*

Utilizando os dados dos estudos SOLO I e SOLO II agrupados, na população mITT, observou-se uma resposta clínica precoce (estabilização ou redução do tamanho da lesão basal, ausência de febre e ausência de necessidade de antibióticos de salvação), avaliados às 48-72 horas, em 435/529 doentes (82,2%) no grupo oritavancina, e em 448/538 doentes (83,3%) no grupo vancomicina.

Na população mITT do estudo SOLO I, observou-se uma resposta clínica precoce em 391/475 doente (82,3%) no grupo oritavancina, e em 378/479 doentes (78,9%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos +3,4; IC95% -1,6 a 8,4), ficando demonstrada a não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina.

Na população mITT do estudo SOLO II, observou-se uma resposta clínica precoce em 403/503 doentes (80,1%) no grupo oritavancina, e em 416/502 doentes (82,9%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos -2,7; IC95% -7,5 a 2,0), ficando também demonstrada a não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina.

Na população microbiológica com intenção de tratar do **estudo SOLO I**, que apresentavam um MRSA, observou-se uma resposta clínica precoce em 84/104 doente (80,8%) no grupo oritavancina, e em 80/100 doentes (80,0%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos +0,8; IC95% -10,1 a 11,7). Esta análise de subgrupos não tinha poder estatístico para demonstrar não inferioridade, mas o limite inferior do intervalo de confiança a 95% ficou muito próximo do limiar de não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, na população com MRSA.

Na população microbiológica com intenção de tratar do **estudo SOLO II**, que apresentavam um MRSA, observou-se uma resposta clínica precoce em 82/100 doente (82,0%) no grupo oritavancina, e em 82/101 doentes (81,2%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos +0,8; IC95% -9,9 a 11,5). Esta análise de subgrupos não tinha poder estatístico para demonstrar não inferioridade, mas mesmo assim ficou demonstrada a não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, na população com MRSA.

#### *Taxa de cura clínica avaliada pelo investigador*

Utilizando os dados dos estudos SOLO I e SOLO II agrupados, na população mITT, observou-se uma taxa de cura clínica, avaliada pelo investigador na avaliação pós tratamento (PTE – *post therapy evaluation*), que ocorreu 7 a 14 dias após a visita de final do tratamento (EOT), em 436/529 doentes (82,4%) no grupo oritavancina, e em 449/538 doentes (83,5%) no grupo vancomicina.

Na população mITT do estudo SOLO I, observou-se uma taxa de cura clínica em 378/475 doente (79,6%) no grupo oritavancina, e em 384/479 doentes (80,0%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos -0,4; IC95% -5,5 a 4,7), ficando demonstrada a não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, em relação à cura clínica.

Na população mITT do estudo SOLO II, observou-se uma taxa de cura clínica em 416/503 doentes (82,7%) no grupo oritavancina, e em 404/502 doentes (80,5%) no grupo vancomicina (diferença entre

grupos 2,2; IC95% -2,6 a 7,0), ficando também demonstrada a não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, em relação à cura clínica.

Na população microbiológica com intenção de tratar do **estudo SOLO I**, que apresentavam um MRSA, observou-se uma taxa de cura clínica em 86/104 doente (82,7%) no grupo oritavancina, e em 83/100 doentes (83,0%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos -0,3; IC95% -10,7 a 10,0). Esta análise de subgrupos não tinha poder estatístico para demonstrar não inferioridade, mas o limite inferior do intervalo de confiança a 95% ficou muito próximo do limiar de não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, na população com MRSA.

Na população microbiológica com intenção de tratar do **estudo SOLO II**, que apresentavam um MRSA, observou-se uma taxa de cura clínica em 84/100 doente (84,0%) no grupo oritavancina, e em 86/101 doentes (85,1%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos -1,1; IC95% -11,1 a 8,8). Esta análise de subgrupos não tinha poder estatístico para demonstrar não inferioridade, não tendo demonstrado a não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, na população com MRSA.

### ***Redução da extensão das lesões $\geq 20\%$***

Utilizando os dados dos estudos SOLO I e SOLO II agrupados, na população mITT, observou-se uma redução da extensão das lesões  $\geq 20\%$ , em 467/529 doentes (88,3%) no grupo oritavancina, e em 463/538 doentes (86,1%) no grupo vancomicina.

Na população mITT do estudo SOLO I, observou-se uma redução da extensão das lesões  $\geq 20\%$ , em 413/475 doente (86,9%) no grupo oritavancina, e em 397/479 doentes (82,9%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos 4,1; IC95% -0,5 a 8,6), ficando demonstrada a não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, em relação à redução da extensão das lesões  $\geq 20\%$ .

Na população mITT do estudo SOLO II, observou-se uma redução da extensão das lesões  $\geq 20\%$ , em 432/503 doentes (85,9%) no grupo oritavancina, e em 428/502 doentes (85,3%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos 0,6; IC95% -3,7 a 5,0), ficando também demonstrada a não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, em relação à redução da extensão das lesões  $\geq 20\%$ .

Na população microbiologicamente intenção de tratar do **estudo SOLO I**, que apresentavam um MRSA, observou-se uma redução da extensão das lesões  $\geq 20\%$  em 94/104 doente (90,4%) no grupo

oritavancina, e em 84/100 doentes (84.0%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos 6,4; IC95% - 2,8 a 15,5). Esta análise de subgrupos não tinha poder estatístico para demonstrar não inferioridade, mas ainda assim demonstrou não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, na população com MRSA, em relação à redução da extensão das lesões  $\geq 20\%$ .

Na população microbiologicamente intenção de tratar do **estudo SOLO II**, que apresentavam um MRSA, observou-se uma redução da extensão das lesões  $\geq 20\%$  em 96/100 doentes (96,0%) no grupo oritavancina, e em 91/101 doentes (90,1%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos 5,9; IC95% - 1,1 a 12,9). Esta análise de subgrupos não tinha poder estatístico para demonstrar não inferioridade, mas ainda assim demonstrou não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, na população com MRSA, em relação à redução da extensão das lesões  $\geq 20\%$ .

### ***Resposta clínica sustida na visita PTE***

Na população mITT do estudo SOLO I, observou-se uma resposta clínica sustida na visita PTE, em 313/475 doente (65,9%) no grupo oritavancina, e em 322/479 doentes (67,2%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos -1,3; IC95% -7,3 a 4,7), ficando demonstrada a não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, em relação à resposta clínica sustida na visita PTE.

Na população mITT do estudo SOLO II, observou-se resposta clínica sustida na visita PTE, em 374/503 doentes (74,4%) no grupo oritavancina, e em 370/502 doentes (73,7%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos 0,6; IC95% -4,8 a 6,1), ficando também demonstrada a não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, em relação à resposta clínica sustida na visita PTE.

Na população microbiologicamente intenção de tratar do **estudo SOLO I**, que apresentavam um MRSA, observou-se uma resposta clínica sustida na visita PTE em 73/104 doente (70,2%) no grupo oritavancina, e em 71/100 doentes (71.0%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos -0,8; IC95% -13,3 a 11,7). Esta análise de subgrupos não tinha poder estatístico para demonstrar não inferioridade, não tendo demonstrado não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, na população com MRSA, em relação à resposta clínica sustida na visita PTE.

Na população microbiologicamente intenção de tratar do **estudo SOLO II**, que apresentavam um MRSA, observou-se uma resposta clínica sustida na visita PTE em 76/100 doentes (76,0%) no grupo

Tenkasi (Oritavancina)

oritavancina, e em 76/101 doentes (75,2%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos 0,8; IC95% - 11,1 a 12,6). Esta análise de subgrupos não tinha poder estatístico para demonstrar não inferioridade, não tendo demonstrado não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, na população com MRSA, em relação à resposta clínica sustida na visita PTE.

### ***Resposta microbiológica***

Nos estudos SOLO I e SOLO II, e para cada patógeno, uma percentagem semelhante de doentes nos grupos oritavancina e vancomicina apresentaram erradicação do patógeno, na visita EOT, dia 10 e visita PTE.

### ***Segurança***

Observaram-se eventos adversos em 540/976 doentes (55,3%) no grupo oritavancina, e em 559/983 doentes (56,9%) no grupo vancomicina.

Observaram-se eventos adversos graves em 57/976 doentes (5,8%) no grupo oritavancina, e em 58/983 doentes (5,9%) no grupo vancomicina.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 21/976 doentes (2,2%) no grupo oritavancina, e 19/983 doentes (1,9%) vancomicina.

Morreram 2/976 doentes (0,2%) no grupo oritavancina e 3/983 doentes (0,3%) no grupo vancomicina.

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: *Eventos adversos mais frequentes*

Patient group and preferred term	No. (%) of patients receiving:	
	Oritavancin (n = 976)	Vancomycin (n = 982)
<b>Patients with ≥1 AE</b>	540 (55.3)	559 (56.9)
Nausea	97 (9.9)	103 (10.5)
Headache	69 (7.1)	66 (6.7)
Vomiting	45 (4.6)	46 (4.7)
Cellulitis	37 (3.8)	32 (3.3)
Diarrhea	36 (3.7)	32 (3.3)
Coughing	33 (3.4)	38 (3.9)
Infusion site extravasation	33 (3.4)	33 (3.4)
Pyositis	30 (3.1)	31 (3.2)
Pruritus	29 (3.0)	23 (2.4)
Abscess limb	27 (2.8)	13 (1.3)
ALT level increased	27 (2.8)	13 (1.3)
Dissemination	26 (2.7)	26 (2.6)
Infusion site phlebitis	24 (2.5)	15 (1.5)
Tachycardia	24 (2.5)	11 (1.1)
Insomnia	21 (2.2)	25 (2.5)
<b>Patients with ≥1 SAE</b>	17 (1.7)	18 (1.8)
Cellulitis	11 (1.1)	12 (1.2)
Osteomyelitis	4 (0.4)	1 (0.1)
Abscess limb	3 (0.3)	0
Pneumonia	3 (0.3)	0
Skin infection	3 (0.3)	3 (0.3)
Subcutaneous abscess	3 (0.3)	1 (0.1)
Diabetic ketoacidosis	2 (0.2)	1 (0.1)
Hypoxia	2 (0.2)	1 (0.1)
Tricostonytosis	2 (0.2)	0
Arrhythmia bacterial	1 (0.1)	2 (0.2)
Deep vein thrombosis	1 (0.1)	2 (0.2)
Dyspnea	1 (0.1)	2 (0.2)
Pyositis	0	2 (0.2)
Respiratory failure	0	2 (0.2)

\*AE, adverse event; SAE, serious adverse event; ALT, alanine aminotransferase.

Fonte: Extraído de referência 3

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de oritavancina foi depois analisado para cada medida de resultado.

Da população do estudo SOLO I, 21,9% dos doentes no grupo oritavancina e 20,9% dos doentes no grupo vancomicina eram MRSA, e correspondiam assim à subpopulação 2 da matriz de avaliação. Da população do estudo SOLO II, 19,9% dos doentes no grupo oritavancina e 20,1% dos doentes no grupo vancomicina eram MRSA, e correspondiam assim à subpopulação 2 da matriz de avaliação. Ou seja, na população ITT dos estudos SOLO I e II, 200/982 doentes (20,4%) correspondia à subpopulação 2 (MRSA), mas apenas tendo como comparador único a vancomicina (não existem dados disponíveis de comparação com a linezolida).

Não existem dados de comparação com os comparadores de interesse na subpopulação 1 (não MRSA).

Em relação à subpopulação 2, não foi demonstrado benefício adicional de oritavancina, em comparação com vancomicina, em relação a nenhuma das medidas de resultado (taxa de cura clínica, redução da extensão e gravidade das lesões, taxa de erradicação microbiológica, falência terapêutica, reações adversas, reações adversas graves, mortalidade relacionada com o tratamento).

## 7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como moderada para todas as *medidas de resultado* (Tabela 8). A qualidade global da evidência foi classificada como moderada.

Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Esta classificação significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Tabela 8: Tabela perfil de evidência por *medida de resultado*

<i>Medida de resultados</i>	Risco de viés					Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação <i>medida de resultados</i>	Nº estudos
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo medida de resultados	Outros						
Taxa de cura clínica	Sim	Não claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	Crítico	1
Redução da extensão e gravidade das lesões	Sim	Não claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	Crítico	1
Taxa de erradicação microbiológica	Sim	Não claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	Importante	1
Falência terapêutica	Sim	Não claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	Crítico	1
Mortalidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	moderada	Crítico	1
Mortalidade por efeitos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	moderada	Crítico	1
Reações adversas graves	Sim	Não claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	Crítico	1
Reações adversas	Sim	Não claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	Importante	1

‡ O estudo teve um desenho em dupla ocultação. Não é claro se a ocultação foi mantida.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de oritavancina “*para o tratamento de infecções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas em adultos*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de oritavancina em duas subpopulações: Doentes adultos com infecções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas não MRSA (sub-população 1), em que a intervenção era oritavancina, e os comparadores eram amoxicilina/ácido clavulânico (oral ou ev), flucloxacilina (oral ou ev), cefazolina (ev), e clindamicina (oral ou ev); e doentes adultos com infecções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas com confirmação ou suspeita de MRSA (sub-população 2), em que a intervenção era oritavancina, e os comparadores eram vancomicina (ev) e linezolidina (oral ou ev).

O TAIM não submeteu dados de comparação com nenhum dos comparadores de interesse na subpopulação 1 (não MRSA), pelo que não foi possível avaliar como é que a oritavancina se compara com amoxicilina/ácido clavulânico (oral ou ev), flucloxacilina (oral ou ev), cefazolina (ev), e clindamicina (oral ou ev), na população de doentes adultos com infecções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas não MRSA.

O TAIM submeteu dois estudos de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, com o mesmo desenho, que incluíram em conjunto 1959 doentes adultos, com um diagnóstico de infeção bacteriana aguda da pele e estruturas cutâneas, que se pensava ser causada ou comprovadamente causada por um patógeno gram-positivo, e que requeriam tratamento endovenoso durante pelo menos 7 dias, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem 7 a 10 dias de vancomicina (n= 983) ou uma dose única de 1200 mg endovenosa de oritavancina (n= 976). A medida de eficácia primária foi uma medida composta de três *endpoints* que foram testados para não inferioridade: lesão cutânea estável ou em redução de tamanho, ausência de febre, e ausência de necessidade de antibiótico de salvação nas 48 a 72 hora após a administração de oritavancina. Ou seja, estes dois estudos permitiam comparar oritavancina com vancomicina, não tendo sido submetido nenhum estudo que permitisse avaliar como é que a oritavancina se compara com linezolidina na subpopulação 2.

Utilizando os dados dos estudos SOLO I e SOLO II agrupados, na população mITT, observou-se uma taxa de cura clínica, avaliada pelo investigador na avaliação pós tratamento (PTE – *post therapy evaluation*)

que ocorreu 7 a 14 dias após a visita de final do tratamento (EOT), em 436/529 doentes (82,4%) no grupo oritavancina, e em 449/538 doentes (83,5%) no grupo vancomicina. Na população mITT do estudo SOLO I, observou-se uma taxa de cura clínica em 378/475 doente (79,6%) no grupo oritavancina, e em 384/479 doentes (80,0%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos -0,4; IC95% -5,5 a 4,7), ficando demonstrada a não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, em relação à cura clínica. Na população mITT do estudo SOLO II, observou-se uma taxa de cura clínica em 416/503 doentes (82,7%) no grupo oritavancina, e em 404/502 doentes (80,5%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos 2,2; IC95% -2,6 a 7,0), ficando também demonstrada a não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, em relação à cura clínica. Contudo, da população do estudo SOLO I, apenas 21,9% dos doentes no grupo oritavancina e 20,9% dos doentes no grupo vancomicina eram MRSA e, no estudo SOLO II, apenas 19,9% dos doentes no grupo oritavancina e 20,1% dos doentes no grupo vancomicina eram MRSA. Ou seja, na população ITT dos estudos SOLO I e II, 200/982 doentes (20,4%) da população ITT correspondia à sub-população 2 (MRSA). Na população microbiologicamente intenção de tratar do **estudo SOLO I**, que apresentavam um MRSA, observou-se uma taxa de cura clínica em 86/104 doente (82,7%) no grupo oritavancina, e em 83/100 doentes (83,0%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos -0,3; IC95% -10,7 a 10,0). Esta análise de subgrupos não tinha poder estatístico para demonstrar não inferioridade, mas o limite inferior do intervalo de confiança a 95% ficou muito próximo do limiar de não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, na população com MRSA. Na população microbiologicamente intenção de tratar do **estudo SOLO II**, que apresentavam um MRSA, observou-se uma taxa de cura clínica em 84/100 doente (84,0%) no grupo oritavancina, e em 86/101 doentes (85,1%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos -1,1; IC95% -11,1 a 8,8). Esta análise de subgrupos não tinha poder estatístico para demonstrar não inferioridade, não tendo demonstrado a não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, na população com MRSA. Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional de oritavancina em relação a vancomicina na população de doentes adultos com infecções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas com confirmação ou suspeita de MRSA (sub-população 2).

Os estudos SOLO tiveram um desenho em dupla ocultação. Contudo, não é certo que a dupla ocultação tenha sido mantida. A oritavancina foi fornecida através de caixas contendo três frascos de 400 mg de pó liofilizado. O promotor ou o farmacêutico local forneceram os diluentes/placebo. A vancomicina foi fornecida pelo promotor de um *stock* comercial contendo ampolas com 1 g de um pó liofilizado de vancomicina. A vancomicina foi fornecida como caixas com 10 ampolas. O farmacêutico local, que

Tenkasi (Oritavancina)

tinha conhecimento dos braços a que os doentes estavam alocados, foi a única pessoa que preparou a medicação e controlou os níveis de vancomicina. Contudo, não existe informação sobre a forma como os fármacos de estudo foram ocultados dos investigadores responsáveis pela sua administração.

Não foi possível avaliar o efeito comparativo de oritavancina na sub-população 1, por o TAIM não ter submetido qualquer evidência nesta sub-população.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de oritavancina “*para o tratamento de infecções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas em adultos*”.

Concluiu-se que na população de doentes adultos com infecções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas com confirmação ou suspeita de MRSA (sub-população 2), não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de oritavancina em relação a vancomicina. Contudo, considera-se que, na população com resposta inadequada ou intolerância à vancomicina, e infecção sensível à oritavancina, existe valor terapêutico acrescentado em relação à vancomicina, pelo que, caso a avaliação fármaco-económica seja favorável, se recomenda o financiamento nesta sub-população.

Esta recomendação foi baseada nos seguintes factos:

Dois estudos de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, com o mesmo desenho, que incluíram em conjunto 1959 doentes adultos, com um diagnóstico de infeção bacteriana aguda da pele e estruturas cutâneas, que se pensava ser causada ou comprovadamente causada por um patógeno gram positivo, e que requeriam tratamento endovenoso durante pelo menos 7 dias, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem 7 a 10 dias de vancomicina (SOLO I n= 485; SOLO II=510) ou uma dose única de 1200 mg endovenosa de oritavancina (SOLO I n= 483; SOLO II n= 509), demonstrou que na população ITT a oritavancina era não inferior à vancomicina. Na população mITT do estudo SOLO I, observou-se uma taxa de cura clínica em 378/475 doente (79,6%) no grupo oritavancina, e em 384/479 doentes (80,0%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos -0,4; IC95% -5,5 a 4,7), ficando demonstrada a não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, em relação à cura clínica. Na população mITT do estudo SOLO II, observou-se uma taxa de cura clínica em 416/503 doentes (82,7%) no grupo oritavancina, e em 404/502 doentes (80,5%) no grupo vancomicina (diferença entre grupos 2,2; IC95% -2,6 a 7,0), ficando também demonstrada a não inferioridade da oritavancina em relação à vancomicina, em relação à cura clínica. O efeito do tratamento na população MRSA mostrou resultados sobreponíveis.

Não foi possível avaliar o efeito comparativo de oritavancina na sub-população 1, por o TAIM não ter submetido qualquer evidência nesta sub-população.

## 10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Tenkasi (Oritavancina) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º (para APH) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

Clinical Study Report (TMC-ORI-10-01) – Oritavancin diphosphate - A multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of single-dose IV oritavancin versus IV vancomycin for the treatment of patients with acute bacterial skin and skin structure infection (SOLO I). 7 October de 2013.

Clinical Study Report (TMC-ORI-10-02) – Oritavancin diphosphate - A multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of single-dose IV oritavancin versus IV vancomycin for the treatment of patients with acute bacterial skin and skin structure infection (SOLO II). 14 October de 2013.

Corey GR et al. Single intravenous dose of oritavancin for treatment of acute skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria: summary of safety analysis from the phase 3 SOLO studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(4):e01919-17