

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-186/V1/16102023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de delafloxacino (Quofenix®) en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Fecha de publicación: 16 de octubre de 2023

## Índice

Introducción.....	1
Delafloxacino (Quofenix®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	4
Seguridad.....	5
Valoración del beneficio clínico.....	6
Discusión.....	6
Conclusión.....	6
Grupo de expertos.....	8
Anexo.....	9
Referencias.....	10

## Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las causas más frecuentes de ingresos hospitalarios y muerte en todo el mundo, y se define como una infección pulmonar aguda que afecta a los alvéolos que se produce en un paciente sin exposición reciente a la atención médica (1). Es la causa más frecuente de sepsis a nivel mundial, con aproximadamente el 50% de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) debido a NAC asociados con shock séptico (2,3). Dado que la población mundial está envejeciendo, se espera que la NAC siga aumentando como un problema de salud pública destacado. La incidencia de NAC en Europa varía de 20,6 a 79,9 por 10.000 personas-años según el país (4).

La etiología y los patrones de resistencia a los antibióticos de los patógenos respiratorios varían según la región geográfica y han evolucionado en el tiempo con el desarrollo de vacunas. En la mayoría de los casos que requieren hospitalización, no se consigue identificar ningún patógeno (1). En un estudio de vigilancia de pacientes mayores de 18 años ingresados con NAC, en 5 hospitales americanos entre 2010 y 2012, solo se identificó un patógeno en el 38 % de los pacientes, y la mayoría eran virales (5). Solo pudo aislarse un patógeno bacteriano en el 14% de los pacientes. El patógeno más común fue un rinovirus, seguido del virus de la gripe; mientras que *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* fueron los patógenos bacterianos más comunes. Otras especies bacterianas que comúnmente causan NAC incluyen *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis* (1,5). Las causas virales más comunes incluyen no solo el rinovirus



humano y la gripe, sino también el metapneumovirus humano, el virus de la parainfluenza, el virus respiratorio sincitial, el coronavirus, el adenovirus y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio, MERS-CoV (1). Durante la temporada alta de gripe, ésta puede ser la causa más común de NAC que requiere hospitalización, aunque muchas veces puede complicarse con una infección bacteriana secundaria. Por otro lado, las etiologías fúngicas son generalmente raras en huéspedes inmunocompetentes. Las neumonías fúngicas oportunistas que se observan con frecuencia en pacientes con SIDA y trasplante de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos incluyen neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp., *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*.

La NAC puede incluir pacientes que han estado en contacto regular con la atención médica, incluidos los residentes de Centros Sociosanitarios, pacientes que reciben terapia de infusión en el hogar o cuidado de heridas, pacientes de diálisis y pacientes hospitalizados durante 2 días o más en los 90 días anteriores (6). Se cree que estos pacientes tienen un mayor riesgo de neumonía causada por bacterias multirresistentes (MDR), lo que justifica una cobertura antibiótica de amplio espectro, similar a la neumonía adquirida en el hospital. Los patógenos MDR comunes incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y especies de *Enterobacteriaceae* gramnegativas. Tratar a estos pacientes con el mismo régimen que para la neumonía intrahospitalaria conduce a un sobretratamiento con antibióticos de amplio espectro (7).

La presentación clínica de la NAC típicamente incluye fiebre, tos productiva, esputo purulento, disnea y dolor torácico. El diagnóstico de NAC se basa en los hallazgos de taquipnea y líquido en los pulmones, en caso de consolidación, que incluyen aumento del frémito táctil, ruidos respiratorios bronquiales y posiblemente egofonía. El empiema o el derrame paraneumónico pueden causar disminución del frémito táctil y embotamiento en la percusión torácica (8).

El tratamiento empírico de la NAC se basa en una variedad de factores, incluidos los patógenos probables y la posibilidad de resistencia, las comorbilidades del paciente, las propiedades farmacocinéticas (PK), los perfiles de seguridad de los antibióticos, y el entorno del tratamiento. Las fluoroquinolonas (FQ) están reconocidas como opciones de tratamiento establecidas para la NAC, tanto en el ámbito ambulatorio como en el hospital, según las directrices de gestión de la Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ERS/ESCMID) (9) así como las Directrices de la Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS) (10) y la SEPAR (11). La aparición y propagación de patógenos respiratorios resistentes a macrólidos,  $\beta$ -lactámicos y otras clases de antibióticos son un problema de salud pública mundial y han comenzado a limitar las opciones terapéuticas para la NAC (12,13,14,15). La resistencia a los antibióticos que presenta *S. pneumoniae*, patógeno más prevalente en NAC y principal asociado a la mortalidad por NAC, plantea un desafío terapéutico importante. El grupo de los macrólidos se ha asociado cada vez más con altos niveles de resistencia neumocócica, acercándose al 50 % en áreas de América del Norte y más del 70 % en China (15,16) y hasta más del 35% en algunos países europeos (17).

## Delafloxacin (Quofenix®)

Delafloxacin ha sido autorizado para el tratamiento de la infección bacteriana aguda de la piel y estructuras relacionadas de la piel (ABSSSI) en adultos y NAC (18).

Se presenta como polvo liofilizado para concentrado para solución para perfusión intravenosa. Cada vial contiene delafloxacin meglumina equivalente a 300 mg de delafloxacin. Una vez reconstituido cada ml contiene 25 mg de delafloxacin. La dosis recomendada es de 300 mg cada 12 horas administrados durante 60 minutos por perfusión intravenosa.

Delafloxacin también puede ser administrado por vía oral en forma de comprimidos conteniendo 450 mg de principio activo con un intervalo de dosificación de 12 horas.

La duración total de tratamiento es de 5 a 14 días para ABSSSI y de 5 a 10 días para la NAC.

## Farmacología

Delafloxacino, es una nueva FQ aniónica con afinidad de unión tanto a la ADN girasa como a la topoisomerasa IV.

### Mecanismo de acción

Delafloxacino inhibe la topoisomerasa bacteriana IV y la ADN girasa (topoisomerasa II), enzimas necesarias para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano.

Las FQs presentan distinto grado de afinidad por cada una de estas enzimas, lo que se traslada en espectros de actividad diferentes. En bacterias gram-negativas, la DNA girasa es más susceptible a la inhibición por las FQs, mientras que en gram-positivos, las FQs actúan sobre la topoisomerasa IV.

La estructura química de delafloxacino es diferente a la del resto de FQs lo que le confiere una actividad similar frente a ambas enzimas que se traslada en un espectro de mayor actividad frente a bacterias Gram-positivas y una mayor penetrabilidad en los ambientes ácidos del foco de infección (19). La presencia de un sustituyente en C-7 convierte a la molécula en ligeramente ácida con lo que le facilita la penetración transmembrana en un ambiente ácido.

### Farmacodinamia

Se ha demostrado la eficacia de delafloxacino en ensayos clínicos para evaluar su actividad antibacteriana in vitro frente a aislados clínicos de bacterias grampositivas y gramnegativas asociadas con las infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras. En el resumen de las características del producto de la UE (18) y/o en la información de prescripción de los EE.UU. (20), los patógenos especificados son *S. aureus* (incluidos los aislados resistentes y sensibles a la meticilina, MRSA y MSSA, respectivamente), *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus agalactiae*, el grupo de *Streptococcus anginosus* (incluyendo *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*), *Streptococcus dysgalactiae*, el grupo de *Streptococcus mitis* (incluyendo *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*), *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Delafloxacino ha demostrado tener actividad tanto in vivo como in vitro frente a los principales microorganismos Gram-positivos implicados en NAC como *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (MSSA) Asimismo, delafloxacino es activo frente a *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli*, así como microorganismos atípicos como *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae* (19).

Los puntos de corte clínicos establecidos por EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) son  $\leq 0,25 / >0,25$ , y  $\leq 0,03 / >0,03$  mg/L para *S. aureus* (SASM y SARM) y estreptococos, respectivamente. Para bacilos Gram-negativos (*E. coli*) los puntos de corte se establecen en  $\leq 0,125 / >0,125$  mg/L.

Cabe destacar también los resultados de estudios in vitro recientes que involucran más de 500 aislamientos clínicos recolectados desde 2014 (15,21,22).

### Farmacocinética

La concentración máxima de delafloxacino en plasma se alcanza al final de la perfusión intravenosa de 1 hora. La formulación de 300 mg IV y la oral de 450 mg cada 12 horas son bioequivalentes con respecto a la exposición total (AUC).

Delafloxacino posee un elevado volumen de distribución, aproximándose al volumen de agua total corporal (40 L), y se une en una proporción del 84% a proteínas plasmáticas. Delafloxacino es metabolizado principalmente por glucuronidación, siendo el fármaco original inalterado el componente predominante en el plasma. No hay metabolitos

circulantes significativos (media = 9,6%) en humanos. No se metaboliza a través del citocromo CYP a diferencia de otras FQs, lo que le confiere una ventaja por menor riesgo de potenciales interacciones por esa vía.

Tras la administración de 300 mg de delafloxacino IV cada 12 horas, se logran concentraciones en estado de equilibrio después de aproximadamente 3-5 días. La vida media de delafloxacino intravenosa es de aproximadamente 10 horas.

Después de una dosis intravenosa única de delafloxacino el 65% del fármaco es excretado en la orina y el 28% se elimina en las heces. En caso de dosis única por vía oral, el 50% es eliminado en la orina y el 48% en heces. Delafloxacino se excreta en orina en forma inalterada y como metabolitos de glucurónidos. En heces se elimina de forma inalterada.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (CrCl de  $\geq 30$  ml/min). La dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl de  $< 30$  ml/min) se debe reducir a 200 mg por vía intravenosa cada 12 horas. La forma de administración por vía oral no requiere ajuste de dosis por función renal.

No se requieren ajustes en casos de insuficiencia hepática.

## Eficacia

La evidencia de eficacia de delafloxacino ha sido evaluada para la indicación de NAC en un ensayo clínico (ML-3341-306) de Fase III (23) controlado aleatorizado doble ciego multicéntrico que comparó delafloxacino intravenoso y oral con moxifloxacino intravenoso, con opción a cambio a vía oral, en 859 adultos con NAC y una clase de riesgo de II a V del Equipo de investigación de resultados de pacientes con neumonía (PORT Pneumonia Patient Outcomes Research Team; rango de escala I a V, siendo V el mayor riesgo de mortalidad). Se realizó una estratificación según puntuación en la escala PORT, historia de EPOC o asma y uso previo de antibióticos, limitando el reclutamiento para que no hubiese más de un 25% de pacientes de clase II en la escala PORT y no más del 25% de pacientes que hubiesen recibido una dosis de antibiótico en las 24 horas previas al reclutamiento.

En los participantes que cumplían los criterios clínicos, se podía cambiar el tratamiento a la vía oral tras un mínimo de 6 dosis intravenosas (300 mg de delafloxacino por vía intravenosa con la opción de cambiar a 450 mg por vía oral cada 12 h; o 400 mg de moxifloxacino por vía intravenosa con la opción para cambiar a 400 mg por vía oral una vez al día). La mediana de duración del tratamiento intravenoso fue de 6 días y del tratamiento oral fue de 2 días.

Los pacientes del brazo de moxifloxacino podían recibir linezolid si se aislaba un SARM, a criterio del investigador.

El objetivo principal era evaluar la eficacia clínica 5-10 días después de la última dosis del fármaco en estudio (TOC) frente al comparador, en la población por intención de tratar (ITT) y en la población clínicamente evaluable modificada (ModCE). La eficacia clínica se midió de acuerdo con los criterios de la FDA para respuesta clínica temprana, a través de la mejora de 2 de los siguientes síntomas: dolor torácico, frecuencia y gravedad de la tos, cantidad y calidad del esputo, disnea y no empeoramiento de otros síntomas. El investigador evaluaba el resultado clínico según una clasificación categorizada en éxito, fracaso o indeterminada/perdidos siguiendo criterios predefinidos de signos y síntomas.

Como objetivos secundarios, se evaluaron la respuesta rápida (a las  $96 \pm 24$  horas de la primera dosis) y la evaluación de la eficacia (TOC) en la población microbiológica por intención de tratar modificada (ModMITT) y en la microbiológicamente evaluable modificada (ModME), la mortalidad por cualquier causa a los 28 días, la respuesta microbiológica según patógenos y la seguridad y tolerabilidad.

El estudio encontró que delafloxacino no fue inferior a moxifloxacino en cuanto a la respuesta clínica temprana, evaluada 96 horas ( $\pm 24$  horas) después del inicio del tratamiento. Esto se observó en 383 de 431 (88,9 %) de los participantes en el grupo de delafloxacino en comparación con 381 de 428 (89,0 %) en el grupo de moxifloxacino (diferencia -0,2 %, intervalo de confianza [IC] del 95 % -4,4 % a 4,1 %).

En cuanto a la respuesta clínica (definida como éxito, fracaso o indeterminada) en la prueba de curación (5 a 10 días después de la última dosis del fármaco del estudio), 390 de 431 (90,5%) participantes del grupo de delafloxacino tuvieron éxito clínico en comparación con 384 de 428 (89,7 %) participantes del grupo de moxifloxacino en la población ITT (diferencia 0,8 %, IC del 95 %: -3,3 % a 4,8 %). La variación del informe público europeo de evaluación (17) para delafloxacino concluyó que delafloxacino no era inferior a moxifloxacino en cuanto a la respuesta clínica en la prueba de curación.

En cuanto a los resultados microbiológicos (24), de 859 pacientes (ITT), en 520 (60,5%) se detectó al menos un patógeno al inicio, mediante cualquiera de los métodos diagnósticos utilizados (cultivo, PCR, serología y antígeno urinario). Hubo un diagnóstico etiológico definitivo en el 90,2% (469/520) de estos pacientes.

*Streptococcus pneumoniae* fue el patógeno inicial más común (encontrado en el 43,5 % de las personas con un patógeno inicial identificado), seguido de *Haemophilus parainfluenzae* en el 14,6%. *Haemophilus influenzae* y *Legionella pneumophila* se identificaron en el 11,9 % de los participantes con un patógeno inicial y *Staphylococcus aureus* se identificó en el 11,0 %.

Los datos en esta muestra demostraron la eficacia general de la monoterapia con delafloxacino intravenoso/oral en el tratamiento de pacientes con NAC. Delafloxacino no fue inferior a moxifloxacino en la respuesta clínica temprana. Con base en los valores de MIC<sub>90</sub> al inicio, delafloxacino demostró una actividad al menos 16 veces mayor que moxifloxacino para todos los patógenos grampositivos y gramnegativos más problemáticos en la población con diagnóstico revelado únicamente por cultivo. Delafloxacino y moxifloxacino tuvieron actividades similares contra los aislados de *M. pneumoniae* (incluidos 2 aislados resistentes a los macrólidos), y delafloxacino tuvo una actividad mayor que moxifloxacino contra los aislados de *L. pneumophila*. Delafloxacino mantuvo la actividad contra los fenotipos resistentes que se encuentran en *S. pneumoniae* (resistente a la penicilina, resistente a los macrólidos y resistente a múltiples fármacos), especies de *Haemophilus* (productora de  $\beta$ -lactamasa y no sensible a los macrólidos) y *S. aureus* (MRSA y MSSA no sensible a las fluoroquinolonas). Además, en este ensayo clínico no se recuperaron aislamientos de *S. pneumoniae* no sensibles a las fluoroquinolonas. En general, entre 142 aislamientos de *S. pneumoniae* de referencia con resultados de pruebas de susceptibilidad disponibles, las tasas de resistencia fueron del 24,6 % para la resistencia a los macrólidos, del 13,4 % para la resistencia a la penicilina y del 8,5 % para la resistencia a múltiples fármacos. Los datos de MIC en MRSA y MSSA (y mutaciones QRDR) corroboraron hallazgos previos del ensayo clínico en infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras (19), donde delafloxacino demostró altas tasas de respuesta microbiológica frente a aislamientos no sensibles a levofloxacino, así como a aislamientos con mutaciones documentadas en QRDR. La mayoría de los aislamientos de Enterobacteriaceae y *P. aeruginosa* fueron sensibles a las fluoroquinolonas. Delafloxacino demostró una actividad reducida contra algunos aislados con fenotipos de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido y no sensibles a las fluoroquinolonas (24).

Por patógeno, las tasas de éxito microbiológico (documentado o presuntamente erradicado) en el test de curación fueron similares entre el grupo de delafloxacino y el grupo de moxifloxacino para los patógenos más comunes (24). Las tasas de éxito microbiológico fueron 92,7 % para *S. pneumoniae* (87,5 % para PRSP), 92,6 % para *S. aureus* (100 % para MRSA), 100 % para *E. coli*, 82,4 % para *K. pneumoniae*, 100% para *K. oxytoca*, 100% para *M. catarrhalis*, 91,7% para *H. influenzae* y 88,6% para *H. parainfluenzae*. Para los patógenos atípicos, las tasas de éxito microbiológico fueron 96,7 % para *M. pneumoniae*, 93,1 % para *L. pneumophila* y 100 % para *C. pneumoniae*. Se observó poca correlación entre las MIC y los resultados, con una alta proporción de resultados favorables observados en todos los valores de MIC de delafloxacino al inicio.

## Seguridad

La seguridad de delafloxacino para esta indicación se basó en el estudio clínico pivotal de Fase III DEFINE-CABP (ML-3341-306) que comparó dos brazos de tratamiento con delafloxacino y moxifloxacino (23). Los eventos adversos al

tratamiento más comunes en el grupo de delafloxacino en este estudio fueron diarrea (4,7 %), aumento de las transaminasas (3,0 %) y dolor de cabeza (1,9 %). En la mayoría de los sujetos, estos eventos fueron de intensidad leve o moderada. Los sujetos con algún evento adverso grave fueron 19 (4,4 %) en el brazo de delafloxacino frente a 14 (3,3 %) en el brazo de moxifloxacino. En general, los eventos adversos y las RAMs fueron numéricamente más altos en el brazo de delafloxacino que en el brazo de moxifloxacino (para los eventos adversos relacionados con el tratamiento, el grupo de delafloxacino mostró un 15,2% de los casos frente al 12,6% del grupo de moxifloxacino. Sin embargo, los números generales son pequeños y no permiten la identificación de un patrón específico. En general, se informaron de algunas RAM nuevas de delafloxacino, aunque la mayoría de ellas ocurrieron solamente en sujetos individuales. Sin embargo, no se identifica ninguna nueva señal de seguridad importante que indique una diferencia importante en los perfiles de seguridad generales entre delafloxacino y moxifloxacino.

## Valoración del beneficio clínico

Delafloxacino no aborda una necesidad no cubierta, pero aumentaría la posibilidad de opciones de tratamiento frente a la creciente resistencia a los antimicrobianos. Delafloxacino puede considerarse una opción de tratamiento como monoterapia para la NAC en adultos, donde es deseable una cobertura de amplio espectro.

## Discusión

Delafloxacino ha demostrado ser tan eficaz como los antibióticos alternativos en un estudio realizado en adultos con neumonía extrahospitalaria (23,24). Este estudio mostró que 390 de 431 (90,5%) participantes del grupo de delafloxacino tuvieron éxito clínico en comparación con 384 de 428 (89,7 %) de los pacientes a los que se administró moxifloxacino.

Sin embargo, existen ciertas limitaciones en el estudio. Los participantes en el estudio tenían una edad media de 60 años, con aproximadamente el 45 % de los participantes de 65 años o más. El EPAR de delafloxacino establece que en el estudio el 90,7 % de la población tenía una puntuación CURB-65 (escala de evaluación de neumonía severa) de 2 o menos, lo que indica neumonía de gravedad baja a moderada. Por lo tanto, la población del estudio no es representativa de las personas con NAC de alta gravedad. La guía de prescripción de antimicrobianos NICE sobre NAC recomienda una fluoroquinolona (levofloxacino) como una opción de tratamiento, solo para la NAC de alta gravedad en adultos que tienen alergia a la penicilina (25).

Por otro lado, delafloxacino se ha comparado con moxifloxacino. No hay estudios clínicos publicados que comparen delafloxacino con otras fluoroquinolonas o con otras clases de antimicrobianos. Actualmente no hay evidencia publicada sobre el uso de delafloxacino oral solo para la NAC. Sin embargo, las formulaciones de infusión intravenosa y comprimidos son bioequivalentes (26).

Los efectos adversos más frecuentes de delafloxacino (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 pacientes) son diarrea y náuseas e hipertransaminasemia de leves a moderadas. Se han producido efectos adversos persistentes e incapacitantes en algunos pacientes tratados con fluoroquinolonas. Delafloxacino no debe utilizarse en pacientes hipersensibles a quinolonas o fluoroquinolonas, ni en pacientes que hayan sufrido trastornos en los tendones relacionados con tratamientos con fluoroquinolonas. No se debe administrar a mujeres embarazadas o que estén dando el pecho, ni a mujeres fértiles que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Delafloxacino no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años.

## Conclusión

Delafloxacino, tanto en el tratamiento completo por vía parenteral como en el tratamiento secuencial por vía oral, ha demostrado su eficacia con criterios de no inferioridad frente a moxifloxacino en adultos con NAC.

Según la Guía de Terapéutica Antimicrobiana del SNS (27) las quinolonas (levofloxacino y moxifloxacino), se utilizan como alternativa en casos de alergia a betalactámicos o como alternativa a azitromicina en sospecha de neumonía por microorganismos atípicos. Dado que el perfil de seguridad de delafloxacino es similar a otras fluoroquinolonas, éste solo debería autorizarse cuando no sean adecuados otros antibióticos.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Jonathan Gómez-Raja.** FundeSalud. Junta de Extremadura

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, la Sociedad Española de Medicina Interna, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza General de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.





## Anexo

**Tabla 1.** Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT.

Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT (Referencia: Programa MADRE 4.0 2013)					
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado N (nº pac)*	Tratamiento control N (nº pac)*	RAR (IC 95%) ** Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)***
Respuesta clínica temprana Dolor torácico, frecuencia o severidad de la tos, cantidad y calidad del esputo productivo, disnea y ausencia de empeoramiento de los otros síntomas	383/431 (88,9 %)	381/428 (89,0 %)	0,1 % (IC95: -4,4 % a 4,1 %)	0,05	No procede
Prueba de curación Éxito, fracaso o indeterminada (5 a 10 días después de la última dosis del fármaco del estudio)	390/431 (90,5 %)	384/428 (89,7 %)	0,4 % (IC95: -3,3 % a 4,8 %)	0,05	No procede

\* Si n es diferente para el resultado secundario y cada subgrupo, exponerlo después del resultado.

\*\* Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera.

\*\*\* NNT solo se expone en la tabla solo si  $p < 0,05$

## Referencias

1. Musher DM & Thorner AR. Community-Acquired Pneumonia. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1312885> 2014 371 1619–1628. (doi:10.1056/NEJMRA1312885)
2. Cillóniz C, Dominedò C, Nicolini A, & Torres A. PES Pathogens in Severe Community-Acquired Pneumonia. *Microorganisms* 2019, Vol. 7, Page 49 2019 7 49. (doi:10.3390/MICROORGANISMS7020049)
3. Rello J. Demographics, guidelines, and clinical experience in severe community-acquired pneumonia. *Critical Care* 2008 12 S2. (doi:10.1186/CC7025)
4. Ferreira-Coimbra J, Sarda C, & Rello J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. *Advances in Therapy* 2020 37 1302–1318. (doi:10.1007/S12325-020-01248-7/TABLES/7)
5. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, Reed C, Grijalva CG, Anderson EJ, Courtney DM, Chappell JD, Qi C, Hart EM, Carroll F, Trabue C, Donnelly HK, Williams DJ, Zhu Y, Arnold SR, Ampofo K, Waterer GW, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, McCullers JA, ... Finelli L. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *New England Journal of Medicine* 2015 373 415–427. (doi:10.1056/NEJMOA1500245/SUPPL\_FILE/NEJMOA1500245\_DISCLOSURES.PDF)
6. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005 171 388–416. (doi:10.1164/RCCM.200405-644ST)
7. Chalmers JD, Rother C, Salih W, & Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014 58 330–339. (doi:10.1093/CID/CIT734)
8. Prina E, Ranzani OT, & Torres A. Community-acquired pneumonia. *The Lancet* 2015 386 1097–1108. (doi:10.1016/S0140-6736(15)60733-4/ATTACHMENT/1861D298-7619-4B0D-9254-C9EF39F77C71/MMC1.PDF)
9. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, Heijden G van der, Read R, & Verheij TJM. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2011 17 Suppl 6 E1–E59. (doi:10.1111/J.1469-0691.2011.03672.X)
10. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, & Whitney CG. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST> 2019 200 E45–E67. (doi:10.1164/RCCM.201908-1581ST)
11. Menéndez R, Cilloniz C, España PP, Almirall J, Uranga A, Méndez R, Rigau D, & Torres A. Neumonía adquirida en la comunidad. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. *Archivos de Bronconeumología* 2020 56 1–10. (doi:10.1016/J.ARBRES.2020.01.014)
12. Asche C, McAdam-Marx C, Seal B, Crookston B, & Mullins CD. Treatment costs associated with community-acquired pneumonia by community level of antimicrobial resistance. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2008 61 1162–1168. (doi:10.1093/JAC/DKN073)
13. File TM. Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004 39 Suppl 3 . (doi:10.1086/421354)
14. Niederman MS. Review of treatment guidelines for community-acquired pneumonia. *The American journal of medicine* 2004 117 Suppl 3A . (doi:10.1016/J.AMJMED.2004.07.008)
15. Pfaller MA, Mendes RE, Duncan LR, Flamm RK, & Sader HS. In Vitro Activities of Ceftriaxone and Comparators against *Streptococcus pneumoniae* Isolates from U.S. Hospitals: Results from Seven Years of the AWARE Surveillance Program (2010 to 2016). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2017 62. (doi:10.1128/AAC.01555-17)
16. Kim PW, Sorbello AF, Wassel RT, Pham TM, Tønning JM, & Nambiar S. Eosinophilic Pneumonia in Patients Treated with Daptomycin. *Drug Safety* 2012 35:6 2012 35 447–457. (doi:10.2165/11597460-000000000-00000)
17. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2019.
18. CHMP assessment report on extension of indication
19. variation, Quofenix, European Medicines Agency. Procedure No. EMEA/H/C/004860/II/0003. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/quofenix-h-c-4860-ii-0003-epar-assessment-report-variation\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/quofenix-h-c-4860-ii-0003-epar-assessment-report-variation_.pdf)



20. Scott LJ. Delafloxacin: A Review in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Drugs* 2020 80 1247. (doi:10.1007/S40265-020-01358-0)
21. Baxdela (delafloxacin) Tablets and Injection.
22. Flamm RK, Rhomberg PR, Huband MD, & Farrell DJ. In Vitro Activity of Delafloxacin Tested against Isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2016 60 6381. (doi:10.1128/AAC.00941-16)
23. McCurdy S, Lawrence L, Quintas M, Woosley L, Flamm R, Tseng C, & Cammarata S. In Vitro Activity of Delafloxacin and Microbiological Response against Fluoroquinolone-Susceptible and Nonsusceptible *Staphylococcus aureus* Isolates from Two Phase 3 Studies of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2017 61 2017. (doi:10.1128/AAC.00772-17)
24. Horcajada JP, Salata RA, Álvarez-Sala R, Nitu FM, Lawrence L, Quintas M, Cheng CY, Cammarata S, Mykietiuk A, Zarate A, Bergallo C, Bogdanova A, Metev H, Mladenova DS, Kostoadinova M, Bonfanti AC, Osorno J, Vallejo GS, Felix PA, Gogishvili S, Katsarava V, Makhviladze M, Mindiashvili L, Kiknadze N, Spinner C, Reuter S, Molnar Z, Szabo P, Szilasi M, ... Dargin J. A Phase 3 Study to Compare Delafloxacin With Moxifloxacin for the Treatment of Adults With Community-Acquired Bacterial Pneumonia (DEFINE-CABP). *Open Forum Infectious Diseases* 2020 7. (doi:10.1093/OFID/OFZ514)
25. McCurdy S, Keedy K, Lawrence L, Nenninger A, Sheets A, Quintas M, & Cammarata S. Efficacy of Delafloxacin versus Moxifloxacin against Bacterial Respiratory Pathogens in Adults with Community-Acquired Bacterial Pneumonia (CABP): Microbiology Results from the Delafloxacin Phase 3 CABP Trial. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2020 64. (doi:10.1128/AAC.01949-19)
26. Overview | Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing | Guidance | NICE.
27. Ficha Técnica de Quofenix (defloxacino) 300 mg. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quofenix-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quofenix-epar-product-information_es.pdf)
28. Guía de Terapéutica Antimicrobiana del SNS. Disponible en: <https://resistenciaantibioticos.es/es/guias/humana/navegacion/5516?titulo=Infecciones%20respiratorias%20inferiores%20en%20adultos&back=5033&backtitulo=Tratamiento%20de%20las%20infecciones%20en%20la%20comunidad:%20poblaci%C3%B3n%20adultas>

