

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DAPTOMICINA J01XX09  
(CUBICIN®)**

**Presentata da:** Commissione per il Prontuario Terapeutico Regionale

**In data:** settembre 2010

**Per le seguenti motivazioni (sintesi):**

*"Trattamento di Infezioni Complicate della Cute e dei Tessuti Molli (cSSTI) negli adulti, Batteriemia ed Endocardite infettiva del cuore destro da Staphylococcus aureus".*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

Trattamento di Infezioni Complicate della Cute e dei Tessuti Molli (cSSTI) negli adulti

Le infezioni complicate di cute e tessuti molli (cSSTI= Skin and Soft Tissue Infections) sono solitamente dovute a *Staphylococcus aureus* o Streptococchi  $\beta$ -emolitici. Queste infezioni vengono definite complicate quando coinvolgono le strutture più profonde come le fasce o gli strati muscolari, richiedono interventi chirurgici importanti o si sviluppano in presenza di significative comorbidità.

Particolare rilevanza sta acquistando lo sviluppo di ceppi di questi patogeni resistenti agli agenti microbici attualmente in uso, in particolare MRSE (Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*), MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), VISA, h-VISA (Vancomycin-insensitive *Staphylococcus aureus ed hetero-VISA*), GISA ed hGISA (Glycopeptide insensitive *Staphylococcus aureus ed hetero GISA*) nonché VRE (Vancomycin-resistant *Enterococcus*).

In Italia MRSA rappresenta il 41.8% dei ceppi stafilococcici isolati in corso d'infezioni della cute e dei tessuti molli.

Batteriemia ed Endocardite infettiva del cuore destro da *Staphylococcus aureus*

La batteriemia (presenza di batteri nel sangue) transitoria è un evento frequente e si verifica a seguito di un trauma della cute o di superfici mucose normalmente rivestite da una flora batterica endogena. Le sedi mucose che hanno una densa flora microbica endogena comprendono le fessure gengivali, l'orofaringe, l'ileo terminale, il colon, la vagina e l'uretra. La batteriemia può seguire procedure medico-chirurgiche che traumatizzano la cute o le mucose. L'endocardite infettiva si sviluppa quando questi patogeni del sangue invadono le cellule lese del rivestimento endoteliale del cuore. La lesione caratteristica è "la vegetazione" e i microrganismi che colonizzano "le vegetazioni" vengono ricoperti da uno strato di fibrina e piastrine, che impedisce l'accesso a neutrofili, immunoglobuline e complemento, permettendo quindi ai patogeni di resistere alle difese messe in atto dall'ospite. L'endocardite infettiva interessa più spesso il cuore sinistro e può coinvolgere la valvola mitrale, aortica, tricuspidale e polmonare. Le vegetazioni che interessano il cuore destro hanno una più bassa densità di batteri, e questo può essere la conseguenza dei meccanismi di difesa attivati dall'ospite.

L'endocardite infettiva e la batteriemia da *Staphylococcus aureus* continuano ad essere patologie complesse da trattare, sia per le limitate opzioni di trattamento sia per la loro propensione a sviluppare complicazioni, con

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

conseguente morbidità e mortalità. I dati derivanti dalla comunità e dagli ospedali dimostrano un incremento di tali patologie negli ultimi anni. Lo *Staphylococcus aureus* è al secondo posto negli Stati Uniti d'America tra i patogeni isolati nel sangue responsabili di batteremie. La differenziazione clinica di SAB (batteremia da *Staphylococcus aureus*) e IE (endocardite infettiva) può risultare complessa in assenza dei tipici sintomi dell'endocardite infettiva, come ad esempio lesioni emboliche, murmur cardiaco ecc. L'uso di cateteri intravascolari e dispositivi per le protesi possono contribuire ad aumentare il numero di casi di endocardite da *Staphylococcus aureus*; così come l'aumento delle infezioni dovute a ceppi di *Staphylococcus aureus* resistente alla Meticillina.

### 2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

#### Trattamento di Infezioni Complicate della Cute e dei Tessuti Molli (cSSTI) negli adulti

Le linee guida elaborate dalla Infectious Diseases Society of America raccomandano che le infezioni di cute e tessuti molli gravi o che non hanno risposto a trattamenti di prima scelta e richiedano ospedalizzazione vengano trattate in modo più aggressivo utilizzando antibiotici attivi su *Staphylococcus aureus* meticillinoresistente, o MRSA (ad esempio vancomicina, linezolid o daptomicina), questa raccomandazione è particolarmente importante per quei contesti epidemiologici nei quali la prevalenza di ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillinoresistente (MRSA) è significativa.

#### Batteriemia ed Endocardite infettiva del cuore destro da *Staphylococcus aureus*

La terapia raccomandata dalle linee guide dell'Associazione Europea di Cardiologia (ESC) varia per l'endocardite su valvola nativa e per l'endocardite su materiale protesico e protesi valvolari. Inoltre, i trattamenti si differenziano anche a seconda del tipo di ceppo di *Staphylococcus aureus*, ed in particolare dalle forme di resistenza ai diversi antibiotici acquisiti da questi ceppi. Per quanto riguarda l'endocardite su valvola nativa, le linee guida raccomandano: per i ceppi sensibili a meticillina (MSSA) un trattamento di prima scelta con oxacillina (o altra penicillina semisintetica) + gentamicina, o con vancomicina + gentamicina se resistenti alle penicilline, invece per i ceppi resistenti alla meticillina (MRSA) il trattamento con vancomicina, poichè in questo caso i ceppi di *S. aureus* sono resistenti a quasi tutti gli aminoglicosidici e l'aggiunta di gentamicina non dimostra di migliorare il decorso clinico. Per il trattamento dell'endocardite su materiale protesico e protesi valvolari, per i ceppi MSSA il trattamento prevede l'uso di oxacillina associata a gentamicina, mentre per i ceppi MRSA viene raccomandata l'associazione di vancomicina, rifampicina e gentamicina.

La nuova versione del 2009 delle Linee Guida sulla Prevenzione, Diagnosi e Trattamento delle Endocarditi Infettive prodotta dalla Società Europea di Cardiologia (ESC), sottolinea il fatto che gli MRSA hanno una bassa affinità di legame della proteina del plasma (PBP) 2A, cosa che conferisce resistenza crociata alla maggior parte degli antibiotici  $\beta$ -lattamici.

Essi sono pertanto resistenti a diversi antibiotici, motivo per il quale è opportuno riservare la vancomicina solo per il trattamento di infezioni gravi. Tuttavia, sono emersi in tutto il mondo ceppi di VISA e di h-VISA (Vancomycin-insensitive *Staphylococcus aureus* ed hetero-VISA) e sono stati associati con insuccesso del trattamento delle Endocarditi Infettive.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Altre scelte includono più recenti antibiotici  $\beta$ -lattamici con relativamente buona affinità per la PBP2A, quinupristin-dalfopristin con o senza  $\beta$ -lattamici,  $\beta$ -lattamici più oxazolidinoni, e  $\beta$ -lattamici più vancomicina. Indispensabile in questi casi risulta sempre essere l'apporto di un esperto infettivologo.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

La daptomicina è il primo antibiotico appartenente alla classe dei lipopeptidi ciclici naturali, è un derivato della fermentazione di *Streptomyces roseosporus*, è dotato di rapida attività battericida solo nei confronti dei batteri Gram-positivi. Il farmaco, in presenza di ioni calcio, si lega alle membrane batteriche delle cellule in fase proliferativa e stazionaria, inducendo una rapida depolarizzazione con conseguente inibizione della sintesi delle proteine, del DNA e dell'RNA. Per gli stafilococchi e gli streptococchi (escluso lo *S. pneumoniae*), i breakpoint di concentrazione minima inibente (MIC) sono stabiliti dall'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ma per la valutazione della sensibilità *in vitro* della daptomicina, le procedure non sono completamente automatizzate e non tutti i laboratori di microbiologia sono in grado di effettuare il saggio microbiologico.

Somministrata per via endovenosa, la daptomicina si lega alle proteine plasmatiche in misura del 90%; si distribuisce prevalentemente nei tessuti molto vascolarizzati e attraversa con difficoltà la barriera ematoencefalica. Viene eliminata, per lo più in forma non metabolizzata, con le urine e solo in percentuale minima (5%) con le feci, con una emivita di 7-11 ore.

#### Indicazioni registrate

Daptomicina è autorizzata dall'AIFA per le seguenti indicazioni:

1. Trattamento di Infezioni Complicate della Cute e dei Tessuti Molli (cSSTI) negli adulti.
2. Endocardite infettiva del cuore destro da *Staphylococcus aureus*.
3. Batteriemia da *Staphylococcus aureus* quando è associata ad endocardite infettiva del cuore destro o cSSTI.

#### Modalità di somministrazione

4mg/kg, somministrati una volta ogni 24 ore per 7-14 giorni o fino alla risoluzione dell'infezione.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

#### Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli

La valutazione dell'efficacia e della sicurezza di daptomicina si basa su due studi randomizzati ed in singolo cieco (rispetto allo sperimentatore). I due RCT, l'uno condotto negli Stati Uniti ed in Sud Africa l'altro invece prevalentemente in Europa, sono stati pubblicati in un'unica analisi combinata in quanto presentavano un disegno sostanzialmente simile, anche se non sovrapponibile e hanno confrontato la non inferiorità di daptomicina rispetto a vancomicina e altre penicilline semisintetiche.

Entrambi gli studi hanno arruolato complessivamente 1.118 pazienti (età 18-85 anni) affetti da infezioni Gram + complicate della cute o dei tessuti molli microbiologicamente confermate o sospette, incluse infezioni da ferite, ascessi maggiori, cellulite ed ulcere infette e almeno 3 tra i seguenti sintomi: dolore, febbre, tensione alla

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

palpazione, conta leucocitaria  $>12.000/\text{mm}^3$ , eritema, indurimento della parte, formazione di pus, sudorazione, gonfiore. Lo studio europeo prevedeva anche che la gravità della patologia diagnosticata fosse tale da richiedere l'ospedalizzazione e la somministrazione di terapia antibiotica parenterale per almeno 4 giorni.

In funzione della severità dell'infezione e della probabilità di infezione con *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), lo sperimentatore assegnava ai pazienti il comparator (penicilline penicillasi resistenti – PRP – oppure vancomicina) prima della randomizzazione; i pazienti con patologia severa o sospetta MRSA avrebbero ricevuto vancomicina come comparator, i meno gravi PRP.

Erano escluse le infezioni minori o superficiali, le infezioni legate ad ustioni di terzo grado, batteriemie presenti allo screening ed infezioni concomitanti in altro sito: endocarditi, osteomieliti o artriti settiche.

Successivamente, in ciascuno di questi due gruppi, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere per 7-14 giorni daptomicina (4 mg/kg/die) o il comparator prescelto: PRP per il 60% dei controlli (oxacillina, cloxacillina, nafcillina o flucloxacillina tutte somministrate ev ad un dosaggio variabile di 4-12 g/die in 2 dosi uguali giornaliere) o vancomicina per il restante 40% (1 g ogni 12 ore). Per entrambi i gruppi era prevista anche la somministrazione di aztreonam e/o metronidazolo in caso di coinfezione con anaerobi o Gram negativi. Una volta iniziato il trattamento, era comunque possibile il passaggio da vancomicina a PRP o viceversa e, dopo un minimo di 4 giorni di terapia ev, in entrambi i gruppi si poteva passare alla terapia orale se si fossero avuti chiari miglioramenti clinici.

I 2 gruppi di trattamento erano ben bilanciati per tipo di infezioni (le più frequenti erano le infezioni da ferite, gli ascessi maggiori, le ulcere diabetiche), per tipo di microrganismo infettante (il patogeno più frequente era lo *Staphylococcus aureus*, mentre MRSA era presente solo nel 9,3% del braccio daptomicina e nel 10% del comparator) e per gravità (il 50% delle infezioni trattate con daptomicina vs il 53% con il comparator erano ritenute severe), sebbene i pazienti del gruppo comparator presentassero più casi di diabete e patologie vascolari periferiche.

L'endpoint primario era il tasso di successi clinici definiti come la risoluzione dei segni e sintomi tali da non richiedere più terapia antibiotica alla valutazione dell'efficacia condotta 7-12 giorni dopo la fine della terapia; la non inferiorità era considerata raggiunta se la differenza nella percentuale delle guarigioni ottenute con i due trattamenti non superava il 10%. Queste valutazioni sono state condotte sia sulla popolazione ITT (ossia chi aveva assunto almeno una dose di farmaco) sia su quella clinicamente valutabile (ossia quella per la quale era possibile attribuire l'outcome clinico al farmaco).

I pazienti giudicati successi clinici venivano sottoposti anche ad una visita post studio condotta 21-28 giorni dopo la terapia per verificare eventuali recidive.

I due studi hanno raggiunto sia individualmente che nell'analisi combinata i criteri predefiniti di non inferiorità, poiché il tasso di successi clinici nei due bracci è stato, rispettivamente, del 71,5% vs 71,1% (95% CI, 5,8–5,0) nella popolazione ITT e del 83,4% vs 84,2% in quella clinicamente valutabile.

Nella popolazione ITT modificata (ossia i pazienti ITT con microrganismi Gram + isolati al baseline) il tasso di successo clinico è stato raggiunto in ugual misura nel 75% di entrambi i gruppi. Analogamente, i tassi di successo clinico erano simili tra daptomicina e comparator anche considerando il tipo di infezione al baseline

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

(nei pazienti con infezioni da ferite sono stati riportati successi nel 84% vs 87% dei pazienti, con gli ascessi maggiori nel 92% vs 88%, con le ulcere diabetiche nel 66% vs 70% e con le non diabetiche nel 79% vs 83%) o il microrganismo infettante (es. i successi clinici tra gli infettati con *Staphylococcus aureus* e Streptococco  $\beta$ -emolitico erano del 76% con daptomicina e del 70% con il comparator).

Un'analisi in funzione del comparator scelto tra vancomicina e PRP ha dimostrato un maggior tasso di successi clinici tra i trattati con PRP: nel sottogruppo randomizzato a daptomicina o PRP il successo clinico è stato raggiunto rispettivamente nel 87% e 91% dei soggetti (95% CI, 1,9–8,3) mentre con vancomicina e daptomicina rispettivamente nel 74% vs 81% (95% CI, 17–2,9). La durata della terapia è stata più breve nel gruppo daptomicina, con un 63% di soggetti vs 33% nel braccio di controllo che hanno richiesto solo 4-7 giorni di terapia ( $p<0,0001$ ). Anche le ricadute cliniche osservate nella visita di post studio sono state minori con daptomicina (4,2% vs 5,5%;  $p=ns$ ).

In entrambi gli studi la risposta a daptomicina è stata più bassa nei pazienti con età  $>65$  anni rispetto a quelli più giovani.

In una pubblicazione a parte condotta su 133 dei 1.092 arruolati affetti da infezione delle ulcere diabetiche (nella maggior parte dei casi sostenute da *Staphylococcus aureus*), la percentuale di successo con daptomicina è risultata analoga ai comparator: 66% vs 70% (95% CI, 14,4-21,8).

Un'analisi retrospettiva ricavata dal registro COREc, (Cubicin Outcomes Registry and Experience), registro multicentrico osservazionale disegnato allo scopo di caratterizzare i pazienti e i tipi di infezioni trattati con daptomicina, ha identificato 165 soggetti, dei quali l'87,9% (145 pazienti) con infezioni MRSA ed il 12% (20 pazienti) con infezioni MSSA (*Staphylococcus aureus* meticillino sensibile). Oltre il 70% degli arruolati era stato precedentemente trattato con un altro antibiotico. Un successo clinico, inteso come risoluzione completa dei sintomi e sospensione della terapia antibiotica o come parziale risoluzione dei segni e sintomi infettivi è stato ottenuto nell'89,7% dei pazienti con MRSA vs 85% con MSSA ( $p=ns$ ) senza alcuna differenza significativa neanche in termini di durata della terapia. La risoluzione completa è avvenuta rispettivamente nel 51% vs 60% dei pazienti.

### **Batteriemia con o senza endocardite**

E' stato condotto un RCT in aperto per valutare l'efficacia e sicurezza di daptomicina, confrontata a terapia convenzionale (basse dosi di gentamicina associate ad una penicillina antistafilococco o vancomicina), per il trattamento di pazienti con endocardite o batteremia dovute a *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile o meticillinoresistente.

Per questo studio sono stati randomizzati 246 pazienti con batteriemia da *Staphylococcus aureus*, ma solo 235 di essi rispondevano ai criteri di eleggibilità (almeno un'emocultura positiva per *Staphylococcus aureus* nei 2 giorni precedenti l'inizio del trattamento). I pazienti sono stati suddivisi secondo i criteri di Duke modificati per:

- endocardite infettiva del cuore destro complicata,
- endocardite infettiva del cuore destro non complicata,
- endocardite infettiva del cuore sinistro e batteremia da *S. aureus* complicata senza endocardite infettiva.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere daptomicina (6 mg/kg e.v. una volta al giorno) o vancomicina (1 g e.v. ogni 12 ore) o una penicillina antistafilococcica (2 g e.v. ogni 4 ore). I pazienti con endocardite, sia del gruppo daptomicina che di quello di confronto, durante i primi 4 giorni sono stati trattati anche con gentamicina (1 mg/kg e.v. ogni 8 ore).

I risultati dello studio hanno dimostrato che il trattamento con daptomicina è, in generale, non inferiore a quello della terapia convenzionale (61% vs 60,9% alla fine del trattamento e il 44,2% vs 41,7% alla visita di controllo 42 giorni dopo la fine del trattamento). La daptomicina ha presentato una percentuale di successo maggiore, anche se non significativa rispetto alla vancomicina nei pazienti affetti da MRSA (44,4% per daptomicina vs 31,8% della terapia convenzionale,  $p=0,28$ ), mentre si è dimostrata meno efficace nei pazienti affetti da MSSA (44,6% per daptomicina vs 48,6% per la terapia convenzionale, differenza non significativa:  $p=0,74$ ). I 35 pazienti con endocardite infettiva del cuore destro hanno dimostrato una risposta paragonabile alle due terapie (risultati positivi per il 42,1% dei pz del gruppo daptomicina vs il 43,8% del gruppo terapia tradizionale, una percentuale di risposta simile è stata osservata anche nei sottogruppi con batteremia complicata e con *Staphylococcus aureus* Meticillino resistente). Tutte le analisi per sottogruppi non erano state tuttavia pianificate a priori. La percentuale di fallimenti è stata simile nel gruppo daptomicina vs il gruppo terapia standard. Le motivazioni del fallimento sono state diverse: nel gruppo daptomicina il fallimento era attribuibile più frequentemente a infezione da *Staphylococcus aureus* persistente o recidivante, mentre nel gruppo standard era più frequentemente (ma non significativamente) associato ad eventi avversi.

### Tollerabilità

Nei due studi condotti su 1.092 pazienti con infezioni della cute e dei tessuti molli, gli effetti indesiderati hanno avuto una incidenza del 18% con daptomicina e del 21% coi farmaci di confronto, e sono risultati gravi rispettivamente nell'11% e nel 9% dei casi. Le percentuali di drop out sono state simili nei due gruppi (2,8%). Gli eventi avversi più frequenti sono stati di tipo gastrointestinale (nausea, vomito stitichezza, diarrea), le reazioni nella sede di inoculo, la cefalea, i rash cutanei e le infezioni micotiche. Durante il trattamento con *Daptomicina*, sono stati segnalati l'aumento dei livelli plasmatici di creatinafosfochinasi (CPK), associato a dolori muscolari e/o debolezza muscolare, e casi di miosite, mioglobulinemia e rhabdmiolisi. Negli studi clinici, l'aumento della CPK (> 5 volte il limite superiore della norma), senza sintomi muscolari, è stato osservato con maggiore frequenza nei pazienti trattati con daptomicina rispetto a quelli trattati coi farmaci di confronto (2,8% contro 1,8% alla dose di 4 mg/kg e 6,7% contro 1% alla dose di 6 mg/kg)<sup>3</sup>. La potenziale tossicità muscolare della daptomicina ha portato alle raccomandazioni contenute nella scheda tecnica relative alla necessità di controllare il CPK all'inizio del trattamento e a frequenza almeno settimanale durante il trattamento e di soppesare attentamente la necessità di impiegare la daptomicina o monitorare in modo più stretto i pazienti a maggior rischio di miopatia (quelli con insufficienza renale grave o in trattamento con statine, fibrati, ciclosporina).

## 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

La daptomicina è un antibiotico lipopeptidico, battericida nei confronti dei batteri Gram-positivi. Nei pazienti con lesioni infette e ascessi richiedenti l'ospedalizzazione, la daptomicina in monosomministrazione giornaliera e.v. è



## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

risultata "non inferiore" ai farmaci di confronto (vancomicina e penicilline resistenti alle beta-lattamasi), con analoga tollerabilità. I dati disponibili non sono sufficienti per valutarne l'efficacia nelle infezioni da *Stafilococcus aureus* meticillino-resistente e nelle infezioni da enterococchi, per le quali sono già comparsi casi di resistenza. Non esistono informazioni sull'impiego in pazienti immunodepressi e nelle infezioni gravi. La potenziale tossicità muscolare richiede un monitoraggio specifico (controllo settimanale della CPK) dei pazienti a rischio di miopatia per condizioni preesistenti (insufficienza renale) o concomitanti (uso di statine, fibrati, ciclosporina). Il costo è da 3 a 5 volte superiore a quello della vancomicina e della oxacillina.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Allo stato attuale delle conoscenze, l'unico impiego della daptomicina è quello nel trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli e nella endocardite infettiva del cuore destro da *Staphylococcus aureus*, non responsive alla terapia standard.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Principio attivo	Specialità medicinale	Classe	Prezzo al pubblico	Prezzo ex-factory	Costo settimanale*
Daptomicina	CUBICIN® 1 fl 10 ml polv 350 mg	H	€ 124,74	€ 75,58	(350 mg/die* 7g) € 529,06
Daptomicina	CUBICIN® 1 fl 10 ml polv 500 mg	H	€ 178,21	€ 107,98	
Vancomicina**	VANCOMICINA® ev os 500 mg	H	€ 8,58	€ 3,90	(1g x 2 /die*7g) € 109,2
Teicoplanina	TARGOSID® Im 1 fl 200 mg	A 56	€ 41,61	-	(400 mg/die*7g) € 582,54
Tigeciclina	TYGACIL® Infus 10 fl 5 ml 50 mg	H	€ 810,09	€ 491,4	(100 mg + 50mg ogni 12 ore*7g) € 786,24
Linezolid	ZYVOXID® 10 Cpr 600 mg Ev 1° sacche 2mg/ml	H	€ 914,25 € 914,25	€ 553,89 € 553,89	(cpr 600 mg x2 volte*7g) € 775,32
Oxacillina	PENSTAPHO® Im/ev 1fl 1g	A	€ 3,00	-	(500 mg ogni 4-6 ore*7g) € 63

\* terapia per un paziente di 70 kg con dosaggi medi, per i farmaci H per il calcolo dell'importo è stato utilizzato il prezzo ex-factory;

\*\* farmaco generico, Hikma Italia S.p.A.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

Esclusivamente in seconda linea in pazienti MRSA microbiologicamente o clinicamente resistenti o intolleranti ai farmaci di prima linea. Monitoraggio per sei mesi a cui seguirà rivalutazione da parte della Commissione.



### BIBLIOGRAFIA

1. Cubicin. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Arbeit RD et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1673-81.
3. Fowler VG et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355:653-65.
4. Papadopoulos S et al. Rhabdomyolysis during therapy with daptomycin. *Cin Infect Dis* 2006; 42:108-10.
5. Jorgensen JH et al. Emergence of daptomycin resistance in *Enterococcus faecium* during daptomycin therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2005.  
Cubicin (Daptomicyn) Scientific discussion EMEA 2006.
6. W. Wilson et al, *Circulation* 2007;116;1736-1754.
7. National guideline clearinghouse [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov) (<http://www.guideline.gov>)
8. Cubicin (Daptomycin for injection) FDA briefing document, 2006.
9. D. Horstokotte et al, 2004 (pubblicata in *European Heart Journal*, 2004, 00, 1-37.
10. L. M. Baddaur et al, *Circulation* 2005;111; e394-e434.
11. Fowler VG, *N.Engl J Med*; 2006, 17; 355(7):653-65.
12. Flagas ME, *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(1):7-19. Review.
13. G. Sakoulas, *Am J Med* (2007);120:S21-S27.
14. P. Donald, *Am J Med* (2007); 120:S28-S33.
15. DAPTOMICINA <http://farmaci.uvef.it/fuFarmaco/print/id/45> di 11 16/06/2009 11.21.