

TIGECICLINA

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI TIGECICLINA ATC J01AA12

TYGACIL®

Presentata da

Commissione Terapeutica Provinciale CAGLIARI

In data novembre 2007

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

La Tigeciclina è un nuovo antibiotico appartenente ad una nuova classe di antibiotici. Può essere utilizzato in monoterapia empirica nel trattamento delle infezioni cutanee o intraaddominali, in modo particolare le infezioni polimicrobiche. Presenta inoltre un'ottima diffusione tissutale ed è caratterizzato da una attività a largo spettro contro aerobi ed anaerobi GRAM + (compresi MRSA e VRE) e GRAM – (Enterobacteriacee, Acinetobacter e produttori di ESβL)

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE CON TIGECICLINA

Le infezioni complicate della cute e dei tessuti molli così come le infezioni complicate intra-addominali presentano un'eziologia multifattoriale, che richiede un approccio diversificato a seconda della specie batterica coinvolta. Gli agenti etiologici più frequentemente coinvolti nelle infezioni complicate della cute sono l'*Escherichia.coli*, l'*Enterococcus faecalis*, lo *Staphylococcus aureus*, lo *Streptococcus agalactiae* ecc. mentre gli agenti eziologici più frequentemente coinvolti nelle infezioni intraaddominali complicate sono rappresentati dal *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* ecc.

L'uso inappropriato degli antibiotici ha portato ad un notevole incremento degli organismi patogeni resistenti; molte di queste resistenze, come ad esempio la meticillina resistenza dello *Staphylococcus aureus* (MRSA), la vancomicina resistenza degli enterococchi (VRE), l'eritromicina resistenza dello *Streptococcus pyogenes* e la presenza in generale di multiresistenze destano particolare preoccupazione. I pazienti ospedalizzati sono particolarmente vulnerabili a questi ceppi patogeni, sviluppando infezioni che possono portare a complicazioni cliniche che prolungano la loro degenza in ospedale o determinare esiti fatali. È stata effettuata una stima annua pari a tre milioni di infezioni acquisite in ospedale nell'ambito dell'Unione Europea estesa, con il dato allarmante di 50.000 decessi (HELICS <http://helics.univ-lyon1.fr/about/about.htm>).

Quando un paziente ospedalizzato manifesta una grave infezione si impiegano mediamente tra le 24 e le 48 ore per individuare l'agente etiologico responsabile. È dunque di vitale importanza, in questi stadi iniziali critici del trattamento, avere a disposizione antibiotici da utilizzare in terapia empirica.

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

TIGECICLINA

La tigeciclina è un nuovo antibatterico strutturalmente correlato alla famiglia delle tetracicline; fa parte di una nuova classe di antibatterici denominata glicilciclina (Zhanel et al 2004). Dal punto di vista microbiologico la tigeciclina è attiva contro i batteri Gram positivi e Gram negativi, compresi i microrganismi resistenti alle tetracicline, e contro alcuni anaerobi (Bradford et al, 2005). E' attiva anche contro lo *Staphylococcus aureus* meticillino sensibile (pochi sono i dati disponibili per lo *Staphylococcus aureus* meticillino resistente - MRSA -), e contro gli enterococchi (pochi sono i dati per gli enterococchi resistenti alla vancomicina - VRE -), nei confronti di *Proteus spp.*, *Providencia spp.* e *Morganella morganii* è solo moderatamente attiva e la *Pseudomonas aeruginosa* è naturalmente resistente. Per quanto riguarda altri microrganismi tipicamente responsabili di infezioni ospedaliere (*Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*) sono state segnalate resistenze.

Il farmaco inibisce la traslazione delle proteine nei batteri legandosi alla subunità ribosomiale 30S e bloccando l'entrata delle molecole dell'amino-acil tRNA nel sito A del ribosoma. Questo previene l'incorporazione dei residui di amino acido nelle catene di allungamento dei peptidi.



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Sono molti gli antibiotici disponibili ed efficaci da soli o in associazione per il trattamento di infezioni della cute e dei tessuti molli e di quelle complicate intraddominali, ed utilizzabili per la terapia empirica o la terapia mirata.



INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Il farmaco è stato autorizzato all'immissione in commercio con procedura centralizzata EMEA in data 24/04/2006, in Italia la data della sua determinazione per la AIC è 12/12/2006 (G.U. N.298 del 23/12/2007), per le seguenti indicazioni:

- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- Infezioni complicate intra-addominali

Non è previsto l'uso della tigeciclina in pazienti con meno di 18 anni.

La posologia del farmaco prevede:

	Dose abituale	Insufficienza Renale	Insufficienza Epatica Severa (Child Pugh C)
Dose di carico	100 mg IV x1	Nessun aggiustamento della dose	100 mg IV x1
Dose di mantenimento	50 mg IV ogni 12h	Nessun aggiustamento della dose	25 mg IV ogni 12h

La tigeciclina è disponibile solo in formulazione endovenosa

TIGECICLINA



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Entrambe le indicazioni registrate sono state rilasciate sulla base dei risultati di quattro RCT, due studi di non inferiorità di fase III per ciascuna indicazione. Due studi randomizzati e in doppio cieco hanno valutato il trattamento **delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli** (Ellis-Grosse EJ et al, 2005), ed hanno arruolato 1116 pazienti ospedalizzati di età > 18 anni affetti da infezioni cutanee complicate che coinvolgevano in profondità i tessuti molli e richiedevano intervento chirurgico o si associavano a gravi patologie quali diabete, patologia vascolare periferica, neuropatia periferica, insufficienza venosa agli arti inferiori. I pazienti dovevano inoltre presentare almeno due tra i seguenti segni e sintomi: drenaggio, febbre, eritema diffuso nel punto di infezione, calore localizzato, gonfiore, dolore e/o conta dei globuli bianchi > 10.000 cellule/mm³.

Sono stati esclusi i portatori di fascite necrotizzante o gangrena, osteomielite, ulcere da decubito di durata maggiore di una settimana, piede diabetico, neutropenia, patologia epatica e pazienti con infezioni della cute non complicate (es. foruncoli, ascessi semplici, cellulite superficiale).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere tigeciclina (100 mg ev dose di carico seguita da 50 mg ev ogni 12 h) oppure vancomicina (1 g ev ogni 12 h) + aztreonam (2g ev ogni 12 h) per 5-14 giorni. L'esito primario valutato è di tipo clinico (definito come risoluzione dei segni e sintomi senza necessità di ulteriore terapia antibiotica), l'esito secondario è microbiologico. Entrambi gli studi sono di non inferiorità con un margine di non inferiorità del -15%.

I dati valutati sono quelli derivanti dai 1057 pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco e presentavano evidenza clinica di infezione della cute e dei tessuti molli (c-mITT (modified intention to treat) e dagli 833 pazienti clinicamente valutabili (pazienti in cui non fosse stato isolato uno *Pseudomonas*, che non avevano ricevuto altra terapia antibiotica oltre a quella dello studio e per cui era disponibile una valutazione finale).

Nella popolazione c-mITT è stato rilevato un successo clinico:

- nel 79,7% dei pazienti trattati con tigeciclina
- e nell'81,9% dei pazienti trattati con vancomicina –aztreonam

La non inferiorità della tigeciclina è dimostrata

Tali percentuali non differivano significativamente considerando i due studi singolarmente. Analoghi risultati sono stati ottenuti nella popolazione clinicamente valutabile (86,5% tigeciclina vs 88,6% vancomicina/aztreonam).

Risultati comparabili tra i due gruppi sono stati ottenuti anche stratificando i pazienti per infezione mono o pluribatterica, per infezione e per specie batterica isolata.

I microrganismi isolati negli studi non comprende gli enterococchi vancomicina-resistenti e nella maggior parte dei casi gli *Staphilococchi* sono meticillina-sensibili (134 isolati sensibili contro 32 resistenti).

TIGECICLINA

E' da sottolineare come il limitato numero di pazienti con patologia di maggior gravità o con fattori di comorbidità arruolato negli studi non consenta di trarre conclusioni definitive in merito all'efficacia del farmaco in queste situazioni cliniche.

L'efficacia di tigeciclina nelle **infezioni intraddominali** è stata testata in due studi randomizzati (Babinchak T et al, 2005), multicentrici e in doppio cieco. In questi sono stati inclusi 1642 pazienti di età > 18 anni affetti da un'infezione intraddominale complicata, candidati ad un intervento chirurgico. Si tratta prevalentemente di infezioni di origine extra-ospedaliera. Sono stati esclusi i pazienti in terapia antibiotica nei cinque giorni precedenti l'arruolamento, pazienti con neutropenia, AIDS, leucemia, tumori maligni nei tre mesi precedenti, tumori metastatici dell'addome nei sei mesi precedenti, pazienti con sospetta peritonite batterica, colecisti gangrenosa senza rottura, colangite suppurativa acuta, ascesso pancreatico o pancreatine necrotizzante, presenza di patologia epatica, pazienti con appendicite semplice o colecisti semplice.

I pazienti sono successivamente stati stratificati a seconda del proprio punteggio APACHE II (acronimo per "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation" score internazionale usato per determinare un punteggio clinico di gravità dei pazienti ricoverati in terapia intensiva) (<15 o fra 15 e 31). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere tigeciclina 100 mg ev seguita da 50 mg ev ogni 12 ore o imipenem/cilastatina 500/500 mg ev ogni 6 ore. La terapia è stata somministrata per 5-14 giorni.

Imipenem/cilastatina è di comune utilizzo nel trattamento empirico di tali infezioni. Tuttavia per pazienti con le caratteristiche riportate negli studi il dosaggio scelto è il più basso tra quelli accettabili (come riportato dal report EMEA).

L'esito primario dello studio era la risposta clinica (successo clinico, fallimento, impossibile da determinare) al momento della visita finale, dai 12 ai 42 giorni successivi alla terapia. Tale risposta veniva valutata sulla popolazione "modified Intention to Treat microbiologica" (m-mITT: pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di antibiotico, presentavano evidenza di infezione intraddominale complicata e un patogeno isolato al baseline) e sulla popolazione microbiologicamente valutabile (pazienti rispondenti a tutti i criteri di inclusione, con coltura al baseline positiva per almeno una specie batterica suscettibile ai farmaci in studio, trattati per almeno 5 giorni esclusivamente con i farmaci dello studio e con risposta clinica rilevata alla visita finale).

Anche questi studi sono di non inferiorità con un margine di non inferiorità del -15% Dei 1642 pazienti randomizzati, soltanto 1262 e 1025 hanno costituito rispettivamente la popolazione m-mITT e microbiologicamente valutabile.

I risultati ottenuti nei due gruppi di trattamento sono i seguenti:

- nella popolazione m-mITT le percentuali di successo clinico sono risultate dell'80,2% nel gruppo tigeciclina vs 81,5% nel gruppo imipenem
- mentre nella popolazione microbiologicamente valutabile è stata riportata un % di successo del 86,1% nel gruppo tigeciclina e 86,2% nel gruppo imipenem

La non inferiorità della tigeciclina è dimostrata sia dal punto di vista clinico sia dal punto di vista microbiologico.

TIGECICLINA

Si rileva un trend di maggior successo clinico nei pazienti con infezioni monomicrobiche (92% per tigeciclina, 90% per imipenem-cilastatina) rispetto alle polimicrobiche (83% per tigeciclina, 84% per imipenem-cilastatina). *Escherichia coli*, la specie batterica più frequentemente isolata, è risultata eradicata nell'86,2% dei pazienti trattati con tigeciclina e nell'87,1% dei pazienti trattati con imipenem/cilastatina.

Anche l'eradicazione degli altri ceppi isolati è risultata simile, ad eccezione dello *Staphylococcus* meticillino resistente, eradicato in 3 casi su 4 nel gruppo tigeciclina e in un caso su 3 nel gruppo imipenem. I campioni sono comunque in numero minimo e non permettono di trarre qualsiasi tipo di conclusione.

E' da sottolineare che i microrganismi isolati comprendono un numero esiguo di *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae* produttori di ESBL, di *Staphylococchi* meticillino-resistenti e nessun enterococco vancomicina-resistente.

L'EMA ha sottolineato come l'impiego della tigeciclina nelle infezioni sostenute da batteri altamente resistenti, quali i VRE, l'*Acinetobacter baumannii* e i microrganismi ESBL produttori non sia stata ancora adeguatamente valutata.



VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Gli studi registrativi del farmaco sono di non inferiorità per cui è solo dimostrato che:

- La tigeciclina non è meno efficace e sicura della associazione di vancomicina + aztreonam nel trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli ;
- La tigeciclina non è meno efficace di imipenem-cilastatin nel trattamento delle infezioni intraaddominali complicate; il report EMA evidenzia tuttavia che il dosaggio del farmaco comparatore è il più basso tra quelli accettabili per pazienti con le caratteristiche riportate negli studi; sono state riportate differenze significative nella sicurezza d'uso come monoterapia nei pz con infezioni intraaddominali complicate causate da perforazione intestinale (sviluppo di sepsi/shock settico) (sepsi /shock settico nei pazienti trattati con la tigeciclina (1,5%) rispetto ai pazienti di confronto (0,5%).

Inoltre il 20-30% dei pz trattati con tigeciclina ha accusato disturbi gastro intestinali; e il suo uso nei pazienti più critici con infezione intra-addominale (score APACHE II medio di 6.3) rimane da definire.



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

La tigeciclina rappresenta uno dei pochi nuovi antibiotici a largo spettro disponibili sul mercato europeo (gram-positivi, gram-negativi, anaerobici, patogeni atipici, vari microorganismi resistenti). Gli studi registrativi sono studi di non inferiorità su una popolazione ben selezionata di pazienti. Le casistiche studiate escludono i pz

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

TIGECICLINA

immunodepressi e i pz ad alto rischio di infezioni da germi multi resistenti; per tali pazienti sono necessari ulteriori studi clinici. La resistenza naturale di *Pseudomonas aeruginosa* ne limita l'uso come terapia empirica per infezioni nosocomiali.

L'EMA ha inoltre sottolineato il fatto che l'impiego della tigeciclina nelle infezioni sostenute da batteri altamente resistenti, quali il VRE, l'*Acinetobacter baumannii* e i microrganismi produttori di ESBL non è stata ancora valutata in modo definitivo.



VALUTAZIONE DEI COSTI:

I costi di CINQUE GIORNI di terapia dei trattamenti confrontati negli rct registrati

Farmaco	Costo per fiala	Costo terapia 5gg	farmaco	Costo per fiala	Costo terapia 5gg
Vancomicina 1 G (10 fiale)	22.97	229.7	Imipenem-cilastatina 500-500 (20 fiale)	19.87	397.4
Aztreonam 1g (20 fiale)	17,20	344		10,06	
	totale	573.7			
Tigeciclina (6 fiale)	81,096+ 10%	486.576 + 10%	Tigeciclina (6 FIALE)	81,096+ 10%	486.576+ 10%
	54,445			54,445	

Secondo questo schema, che ha utilizzato i prezzi al pubblico dei farmaci, i costi di 5 gg di terapia con tigeciclina raggiungono dei livelli comparabili con quelli delle terapie a confronto, risultando più bassi nel caso di una associazione vancomicina-aztreonam. Tuttavia considerando che tali farmaci beneficiano di prezzi ex factory o di ulteriori sconti particolari per le aziende sanitarie questa valutazione risulta essere non efficace al fine di una pesatura corretta del costo della terapia con tigeciclina.

Espressione circa l'inserimento in PTR : ☐ ☒

= proposta di inserimento **non accolta**

Per le seguenti motivazioni:

Il farmaco non si è dimostrato più efficace rispetto agli antibiotici già presenti in PTR. Il suo uso in presenza di germi ospedalieri "difficili" o in pazienti immunodepressi o con infezioni gravi deve essere confermato da ulteriori studi.

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

TIGECICLINA

BIBLIOGRAFIA

1. Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K et al. The glycyclines: a comparative review with the tetracyclines, *Drugs*, 2004, 64:63-88.
2. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The Efficacy and Safety of Tigecycline in the Treatment of Skin and Skin-Structure Infections: Results of 2 Double-Blind Phase 3 Comparison Studies with Vancomycin-Aztreonam. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41:S341-53.
3. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The Efficacy and Safety of Tigecycline for the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infections: Analysis of Pooled Clinical Trial Data. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41:S354-367.
4. Tygacil™ [tigecycline] package insert. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2005.
5. Bradford PA, Weaver-Sands DT, Petersen PJ *CID* 2005, 41: S315-332.
6. Hospitals in Europe Link for Infection Control Through Surveillance (HELICS). About HELICS. Disponibile all'indirizzo <http://helics.univ-lyon1.fr/about/about.htm>.
7. Tygacil™ [tigecycline] Scientific Discussion EMEA 2006.
8. Tygacil™ [tigeciclina] Riassunto delle caratteristiche del prodotto, 2006.