

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI TIGECICLINA - ATC J01AA12 –
(TYGACIL®)**

Presentata dalla Commissione Terapeutica Provinciale Sassari

In data febbraio 2009

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

Trattamento in monoterapia di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli ed intra-addominali sostenute da patogeni resistenti ad altre classi di antibiotici (MRSA, VRE, Enterobacteriacee produttrici di beta-lattamasi ad ampio spettro)

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Le infezioni della cute e dei tessuti molli sono una causa comune di ospedalizzazione e rappresentano un gruppo di quadri clinici acuti e cronici ad eziologia infettiva che evolvono nell'infiammazione e necrosi della cute, del sottocute, quale cellulite batterica progressiva e della fascia, quale la fascite necrotizzante. Le forme acute sono spesso associate a compromissione settica sistemica. Si evidenzia, spesso, la formazione di essudati, ulcerazioni, raccolte liquide o ascessi: un'adeguata pulizia della lesione con allontanamento dei tessuti devitalizzati e drenaggio degli ascessi e delle raccolte liquide, sono una parte integrale del trattamento appropriato, insieme al trattamento antibatterico generale. La terapia endovenosa antibatterica è definita in base al patogeno responsabile, ai fattori legati al paziente e alle risposte degli esami di laboratorio, come la colorazione di Gram di uno striscio dell'essudato o del versamento. Le infezioni complicate della cute e dei tessuti molli presentano un'eziologia multifattoriale e i principali agenti patogeni responsabili sono *l'Escherichia Coli*, lo *Staphylococcus aureus*, gli Enterococchi β -emolitici.

Le infezioni intra-addominali, invece, presentano una patogenesi caratterizzata da un andamento bifasico: una prima fase peritonitica o infiammatoria, in cui prevale la componente microbica aerobia, e una fase successiva caratterizzata dalla formazione di ascessi per opera di germi anaerobi, qualora l'infezione intra-addominale non venga immediatamente riconosciuta e trattata. Le sepsi intra-addominali possono essere classificate in peritoniti, primitive, secondarie e terziarie, e in ascessi che a seconda della sede si differenziano in intraperitoneali, retroperitoneali e parenchimali e in funzione del numero in unici, multipli e multiloculati. Il trattamento delle infezioni intraddominali è complesso e multifattoriale e richiede un'intensiva preparazione preoperatoria, un'appropriata antibiotico terapia e un'adeguata tecnica chirurgica. I microrganismi responsabili delle sepsi intra-addominali globalmente intese sono abituali saprofiti del tratto digerente; tra le *Enterobacteriacee* le specie più frequenti sono *Escherichia Coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, mentre fra gli anaerobi vanno annoverati i *Bacteroides* del gruppo *fragilis* e gli streptococchi.

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

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La presenza di ceppi batterici resistenti è diventata una problematica di non semplice soluzione nei pazienti affetti da infezioni della cute e dei tessuti molli e da infezioni intra-addominali complicate. Particolare preoccupazione destano le infezioni sostenute da *Staphylococcus aureus* meticillino resistente, la vancomicina resistenza degli enterococchi, l'eritromicina resistenza dello *Streptococcus pyogenes* e la presenza oramai crescente di multiresistenze.

Le infezioni complicate della cute e dei tessuti molli presentano un'eziologia multifattoriale che richiede, pertanto, un approccio diversificato a seconda dei profili di resistenza locale e dei risultati delle colture microbiologiche. Secondo le linee guida dell'Infection Diseases Society of America-US, in caso di infezioni gravi non necrotizzanti, che richiedono ospedalizzazione o che progrediscono nonostante una terapia antibatterica empirica, sostenute verosimilmente, da *Staphylococcus aureus* meticillino resistente, è auspicabile il ricorso ad una terapia a base di vancomicina o linezolid. Una volta identificato l'agente patogeno si può ricorrere ad un trattamento meno aggressivo. In caso, invece, di infezioni gravi e necrotizzanti sono indicati ampicillina e sulbactam o piperacillina e tazobactam associati a clindamicina e ciprofloxacina, un carbapenemico, cefotaxima+metronidazolo o clindamicina. Qualora siano presenti Streptococchi, viene, invece, indicata una penicillina associata alla clindamicina, mentre nel caso di Stafilococchi è previsto l'utilizzo di oxacillina, cefazolina, clindamicina oppure vancomicina per i ceppi resistenti.

Nelle peritoniti batteriche spontanee, tipiche del paziente cirrotico ed ascetico, i germi più frequentemente coinvolti sono le *Enterobacteriacee*, gli *enterococchi* e lo *Staphylococcus aureus*, mentre è meno frequente l'isolamento di anaerobi. Il trattamento antibiotico di prima scelta può essere una cefalosporina di III generazione o una ureidopenicillina, da sostituire con il carbapenemico o il fluorochinolone in caso di isolamento di *Enterobacteriacee* produttrici di ES β L, in genere resistenti a queste classi antibiotiche. Le peritoniti secondarie a perforazione sono riconducibili a *Enterobacteriacee*, a germi anaerobi, in particolare *Pseudomonas aeruginosa* (3-15%) e a *Viridans Streptococchi*. Poiché trattasi di flora polimicrobica, la terapia antibiotica deve essere ad ampio spettro, ad esempio una ureidopenicillina protetta o un carbapenemico, eventualmente da associare ad un aminoglicoside, oppure un'altra alternativa terapeutica prevede la somministrazione di una cefalosporina di III o IV generazione associata al metronidazolo e all'aminoglicoside. Il trattamento delle peritoniti terziarie, ovvero recidivanti o refrattarie ad un trattamento sia medico sia chirurgico adeguato, e caratterizzate da una mortalità del 63%, pone problematiche gestionali maggiori, in quanto riconducibili ad un'eziologia polimicrobica che accanto ad *Enterobacteriacee* antibioticoresistenti, comprende anche *Enterococcus spp.*, anaerobi e miceti. Per quanto concerne la strategia antibiotica vi sono scarse evidenze che il loro uso nelle peritoniti terziarie ne migliori l'outcome, ciò possa dipendere dall'impiego di trattamenti standard inadatti per i patogeni multiresistenti comunemente riscontrati. Quando possibile, sarebbe auspicabile mirare il trattamento su patogeni precedentemente isolati da campioni di liquido peritoneale prelevati all'apertura della cavità peritoneale. Qualora, come purtroppo accade, il liquido peritoneale non sia stato invece campionato, andranno evitati antibiotici anti-anaerobi, in particolar modo se la lesione iniziale interessava il tratto gastroenterico superiore. E' auspicabile

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

l'associazione di un glicopeptide per i Gram-positivi meticillino resistenti, e una doppia copertura per i Gram negativi, ovvero un aminoglicoside in associazione al carbapenemico, una penicillina antipseudomonas o un chinolonico, preferendo l'antibiotico non impiegato in precedenza. Qualora si sospetti anche un'infezione sostenuta da Candida è consigliabile il ricorso al fluconazolo.

La tigeciclina è il primo antibiotico appartenente alla classe delle glicilciline, strutturalmente simile alle tetracicline. Si lega in modo reversibile alla subunità ribosomiale 30S bloccando l'entrata dell'aminoacil tRNA nel sito A del ribosoma, prevenendo così l'incorporazione dei residui di aminoacido nelle catene di allungamento dei peptidi.

Nella tabella seguente si riepiloga l'attività in vitro della tigeciclina nei confronti di batteri gram-positivi aerobi:

AGENTE PATOGENO	MIC	SUSCEPTIBILITY BREAKPOINT FDA
<i>Staphylococcus aureus</i> oxacillina sensibile	0,06-1	≤0,5 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> oxacillina resistente	≤0,06-2	≤0,5 mg/l
<i>Enterococcus</i> vancomicina resistente	≤0,03-0,5	≤0,25 mg/l
<i>Enterococcus faecalis</i> vancomicina resistente	≤0,03-0,5	≤0,25 mg/l
<i>Enterococcus faecium</i> vancomicina resistente	≤0,03-0,5	≤0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> penicillina resistente	≤0,02-1	≤0,25 mg/l
<i>Viridans Streptococcus</i> penicillina resistente	≤0,02-0,13	≤0,25 mg/l

Nella tabella seguente si riepiloga l'attività in vitro della tigeciclina nei confronti di batteri gram-negativi aerobi

AGENTE PATOGENO	MIC	SUSCEPTIBILITY BREAKPOINT FDA
<i>Enterobacteriaceae</i> produttrici di ESβL	0,06-2	≤2,0 mg/l
<i>Klebsiella pneumoniae</i> produttrici di ESβL	0,06-8	≤2,0 mg/l
<i>Proteus mirabilis</i>	1-8	≤2,0 mg/l
<i>Proteus vulgaris</i>	0,13-16	≤2,0 mg/l
<i>Morganella morganii</i>	1-8	≤2,0 mg/l
<i>Providencia species</i>	4-8	≤2,0 mg/l
<i>Salmonella species</i>	0,25-2	≤2,0 mg/l
<i>Serratia marcescens</i>	0,5-8	≤2,0 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5-32	≤2,0 mg/l
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,03-16	≤2,0 mg/l

Nella tabella seguente si riepiloga l'attività in vitro della tigeciclina nei confronti di batteri anaerobi :

AGENTE PATOGENO	MIC	SUSCEPTIBILITY BREAKPOINT FDA
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,5-8	≤4,0 mg/l
<i>Clostridium difficile</i>	≤0,02-0,25	≤4,0 mg/l
<i>Fusobacterium species</i>	≤0,02-0,25	≤2,0 mg/l

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

Da un'analisi dei dati sopra esposti emerge sotto il profilo microbiologico una sensibilità alla tigeciclina da parte dello *Staphylococcus aureus* meticillino sensibile, degli Entrococchi, degli Streptococchi, delle *Enterobacteriaceae* con alcune eccezioni di seguito esaminate. La tigeciclina presenta attività inferiore verso lo *Staphylococcus aureus* meticillino resistente ed è emersa, inoltre, una vulnerabilità della tigeciclina alle pompe di efflusso multifarmaco di *Pseudomonas aeruginosa* nonché ai patogeni della famiglia *Proteaeae*, quali *Proteus spp*, *Providencia spp* e *Morganella spp.*. E' stata riportata anche una ridotta sensibilità da parte dell'*Acinetobacter Baumannii* e di *Burkholderia cepacia*, che sono responsabili di gravi infezioni ospedaliere in particolare nelle Rianimazioni.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Il farmaco è stato autorizzato all'immissione in commercio dalla FDA nel giugno 2005 e con procedura centralizzata EMEA nell'aprile del 2006. L'autorizzazione all'immissione in commercio in Italia è stata rilasciata in data dicembre 2006 e pubblicata nella G.U. n°298 del 23/12/2007, per le seguenti indicazioni:

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

Il farmaco appartiene alla classe H OSP-1.

La somministrazione avviene solo per via endovenosa, per un periodo dai 30 ai 60 minuti e secondo i seguenti schemi posologici:

TIPOLOGIA PZ	TERAPIA INIZIALE	TERAPIA MANTENIMENTO	DURATA TERAPIA
	100 mg IV /1vv die	50mg IV /ogni 12h	5-14 die
PZ con insuff. Epatica lieve o moderata	100 mg IV /1vv die	50mg IV /ogni 12h	5-14 die
PZ con insuff. Epatica grave	100 mg IV /1vv die	25mg IV /ogni 12h	5-14 die
PZ con insuff. renale grave o emodializzati	100 mg IV /1vv die	50mg IV /ogni 12h	5-14 die
Pz pediatrici	Non è raccomandato l'uso per i pz di età inferiore ai 18 anni		

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Le indicazioni terapeutiche sono state rilasciate in base a 4 studi di non-inferiorità, randomizzati, controllati, in doppio cieco concernenti l'efficacia della tigeciclina nel trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli e le infezioni complicate intra-addominali.

1. Evidenze scientifiche disponibili per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli

L'efficacia e la sicurezza della tigeciclina nel trattamento delle infezioni complicate di cute e tessuti molli è stata dimostrata in due studi di fase III, di non inferiorità vs vancomicina+aztreonam. Sono stati arruolati 1116 pazienti, ospedalizzati e di età superiore ai 18 anni, di cui 566 trattati con tigeciclina e 550 con vancomicina e aztreonam. I pazienti presentavano una diagnosi di infezione complicata della cute

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

che interessava i tessuti molli: il tipo di infezione più comune era la cellulite nella misura del 59% e ascessi maggiori nella percentuale del 27,5%. Sono stati arruolati pazienti con comorbidità quali diabete (20%), vasculopatia periferica (7%) e batteriemia (3%), e dovevano presentare almeno due dei seguenti sintomi o valori ematochimici: drenaggio, febbre, eritema diffuso nel sito di infezione, calore localizzato, gonfiore, dolore e/o conta dei globuli bianchi > 10.000 cellule/mm³.

I criteri di esclusione prevedevano presenza di ulcere da decubito, immunosoppressione e fascite necrotizzante o comunque patologie gravi che richiedevano un trattamento antibiotico superiore ai 14 giorni.

I pazienti in terapia con tigeciclina hanno ricevuto 100 mg iv, quale dose iniziale seguita da 50 mg iv ogni 12 h. Il gruppo di controllo ha assunto vancomicina, 1g ev ogni 12 h, in associazione ad aztreonam, 2g ev ogni 12 h, per un periodo di 5-14 giorni.

L'endpoint primario era la risposta clinica intesa come risoluzione dei sintomi e dei segni senza ulteriore terapia. La valutazione dei dati riguardava 1057 pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco (c-mITT) e interessava 833 pazienti che costituivano il gruppo clinicamente valutabile. Nella popolazione c-mITT è stato valutato un successo clinico del 79,7% nei pazienti in trattamento con Tigeciclina, e del 81,9% nei pazienti in terapia con vancomicina+aztreonam. Poiché l'obiettivo era dimostrare la non inferiorità della tigeciclina rispetto all'associazione vancomicina+aztreonam entro un margine del 15% relativamente alla risposta assoluta valutata in termini di guarigione, si evince la non inferiorità della tigeciclina. In riferimento alla popolazione clinicamente valutabile (833 pazienti) emerge una conferma dei dati con una risposta clinicamente efficace alla tigeciclina nel 86,5% vs 88,6% alla vancomicina+aztreonam. I dati di tollerabilità sono simili nei due gruppi in esame, con una maggiore frequenza di nausea (20%) e vomito (14%) nel gruppo trattato con Tigeciclina, mentre in quello in terapia con vancomicina+aztreonam è stato rilevato un incremento dei livelli delle transaminasi e reazioni cutanee.

E' opportuno, comunque, far rilevare alcune criticità concernenti gli studi esaminati:

- ✓ il margine di non inferiorità del 15% era particolarmente ampio,
- ✓ gli stafilococchi rilevati erano prevalentemente meticillino sensibili, 134 stipiti sensibili vs 32 stipiti meticillino resistenti
- ✓ il numero di pazienti con patologia di maggior gravità o con fattori di comorbidità arruolato negli studi era esiguo e non consentiva di trarre conclusioni definitive in merito all'efficacia del farmaco in queste situazioni cliniche.

2. Evidenze scientifiche disponibili per il trattamento delle infezioni intraddominali complicate

Sono stati condotti due studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco per dimostrare l'efficacia della tigeciclina nel trattamento delle infezioni intraddominali complicate. Sono stati inclusi 1642 pazienti e i criteri di inclusione prevedevano età superiore ai 18 anni, ospedalizzazione e ed eventuale intervento chirurgico quale laparoscopia, laparotomia o drenaggio percutaneo di ascesso intraddominale, per trattare un'infezione intraddominale complicata. I pazienti sono stati stratificati in base al punteggio

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

APACHE II, score che viene impiegato per determinare il livello clinico di gravità dei pazienti in terapia intensiva con attribuzione di uno specifico punteggio. I criteri di esclusione dallo studio comprendevano pazienti in terapia antibiotica nei 5 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 pancreatite necrotizzante, presenza di patologia epatica, pazienti con appendicite semplice o colecisti semplice.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere tigeciclina 100 mg ev seguita da 50 mg ev ogni 12 ore o imipenem/cilastatina 500/500mg ev ogni 6 ore. La durata della terapia variava dai 5 ai 14 giorni. La scelta del trattamento antibatterico del gruppo di controllo è stata dettata dal frequente impiego empirico del carbapenemico associato alla cilastatina. I due studi erano studi di non inferiorità con un margine di non inferiorità del -15%. Gli endpoint valutati erano rappresentati dalla risposta clinica in due sottogruppi:

- la popolazione sottoposta ad analisi *Intention to Treat modificata* relativamente alla risposta microbiologica, m-mITT comprendenti pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di antibiotico e presentavano evidenza di infezione intraddominale complicata e un patogeno isolato al baseline
- la popolazione valutabile microbiologicamente comprendente pazienti che rispondevano 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, prevista tra i 12 e i 42 giorni dopo la prima dose del farmaco

L'analisi complessiva dei dati dei due studi è stata eseguita su 1382 pazienti per la valutazione dell'efficacia clinica e su 1025 pazienti per la valutazione microbiologica, rispetto ai 1642 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco. La tigeciclina è risultata non inferiore a imipenem/cilastatina nei due sottogruppi sopra indicati: per il gruppo m-mITT è emersa una differenza di 1,3%, ovvero è stato evidenziato un successo clinico del 80,2% nel gruppo in terapia con tigeciclina vs 81,5% nel gruppo in trattamento con imipenem/cilastatina; per il gruppo valutabile microbiologicamente è emersa una differenza dello 0,1%, con un valore del 86,1% nel gruppo in terapia con tigeciclina ed un valore del 86,2% nel gruppo in trattamento con imipenem/cilastatina.

I dati di tollerabilità sono analoghi nei due gruppi, con una maggiore incidenza di nausea, 24,4% nei pazienti in terapia con tigeciclina vs 19,9% del gruppo di controllo e insorgenza di vomito nella misura del 19,2% nel gruppo in trattamento con tigeciclina vs 14,3% emerso nel gruppo di controllo.

E' opportuno evidenziare alcune criticità:

- ✓ nel report EMEA viene sottolineato come il dosaggio di imipenem/cilastatina sia il più basso tra quelli accettabili per pazienti con le caratteristiche riportate negli studi,
- ✓ il margine di non inferiorità risultava relativamente ampio

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

- ✓ il numero di pazienti con patologie gravi concomitanti, come pazienti immunocompromessi o con ascessi multipli intra-addominali rilevati chirurgicamente era esiguo
- ✓ da un punto di vista di valutazione microbiologica i microrganismi isolati non comprendevano enterococchi vancomicina resistenti, e i casi di stafilococco meticillina resistente erano solo 4 casi. L'*Escherichia coli* era la specie batterica più frequentemente isolata ed è risultata eradicata nell'86,2% dei pazienti trattati con tigeciclina e nell'87,1% dei pazienti trattati con imipenem/cilastatina. I dati sono comunque troppo esigui per poter trarre qualsiasi tipo di conclusione.

3. Evidenze scientifiche disponibili per il trattamento delle infezioni da *Enterobacteriacee* multi-resistenti

Da un'analisi di 26 studi microbiologici e di 10 studi clinici indicizzati su PubMed è emerso che su 33 casi clinici con diagnosi di infezione da MDR-*Enterobacteriacee* in 23 pazienti è stata registrata una risposta clinica favorevole. Vi è da sottolineare che la tigeciclina era co-somministrata ad altri antibiotici efficaci e gli stessi reports hanno evidenziato che il trattamento di infezioni causate da *Enterobacteriacee* multiresistenti interessava un numero molto limitato di pazienti.

4. Evidenze scientifiche disponibili per il trattamento delle infezioni da *Acinetobacter spp.* multi-resistenti

Da una revisione di studi clinici sull'impiego di Tigeciclina nel trattamento di infezioni da *Acinetobacter spp.* multiresistenti sono stati identificati 22 studi microbiologici relativi a 2384 pazienti con infezione da *Acinetobacter spp.*, di cui 1906 pazienti con infezione da *Acinetobacter Baumannii*. Una suscettibilità di almeno il 90% veniva riportata in 9/18 studi ed in 7/15 studi che riportavano dati di ceppi resistenti ai carbapenemici. L'efficacia clinica di tigeciclina nei pazienti con infezione MDR-*Acinetobacter* è stata valutata in 8 studi retrospettivi che interessavano 42 casi severi di cui 31 con infezione respiratoria e 4 casi con batteriemia. Il trattamento terapeutico a base di tigeciclina ha avuto esito favorevole in 32/42, ma di questi 32 casi clinici ben 28 assumevano anche altri antibiotici. In 3 casi si è sviluppata resistenza alla tigeciclina. Per cui, come si evince dai dati, l'attività mostrata non appare veramente consistente nei confronti dell'*Acinetobacter spp.* e i dati a supporto dell'utilità clinica sono piuttosto limitati. Il campione esaminato era esiguo e la concomitante somministrazione di altri antibatterici non consente di trarre conclusioni definitive, anche in virtù dell'insorgenza di resistenze in 3 casi su 4 trattati in monoterapia con tigeciclina. Inoltre, i metodi impiegati per valutare la suscettibilità non sono uniformi e ciò potrebbe causare una sovrastima dell'efficacia clinica.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

Allo stato attuale i risultati disponibili derivano da studi di non inferiorità, per cui non è stata evidenziata la superiorità rispetto ai farmaci di comune impiego, secondo le linee guida per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli e per le infezioni intra-addominali complicate. In particolare le raccomandazioni per l'uso appropriato degli antibiotici nelle infezioni addominali (Le Infezioni in Medicina – Febbraio 2008 - Principi e protocolli applicativi per il trattamento delle infezioni ospedaliere) prevedono in

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

caso di terapia empirica delle peritoniti primarie il ricorso ad un trattamento a base di ceftriaxone, piperacillina+tazobactam oppure ciprofloxacina+metronidazolo. In caso, invece, di peritoniti secondarie di grado lieve o moderato la tigeciclina può rappresentare un'alternativa terapeutica all'associazione ampicillina+sulbactam oppure cefuroxime+metronidazolo, oppure ciprofloxacina o levofloxacina+metronidazolo oppure un carbapenemico. In caso di pazienti con diagnosi di peritonite secondarie grave o con colangite o colecistite la tigeciclina rappresenta un'alternativa al carbapenemico, oppure alla piperacillina+tazobactam o alla cefalosporina di III o IV generazione associata al metronidazolo. Dagli studi clinici precedentemente sintetizzati emerge, comunque, che la tigeciclina non garantisce maggiore efficacia e sicurezza dell'associazione vancomicina+aztreonam nel trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli e non garantisce maggiore efficacia e sicurezza dell'imipenem/cilastatina nella terapia delle infezioni intra-addominali complicate.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

La tigeciclina rappresenta uno dei pochi nuovi antibiotici a largo spettro comprendente Gram positivi, Gram negativi, anaerobi e patogeni atipici resistenti. Gli studi registrativi sono studi di non inferiorità mirati su una popolazione ben selezionata di pazienti, per cui sono stati esclusi i pazienti immunodepressi e i pazienti ad alto rischio di infezioni da germi multiresistenti. L'EMA ha evidenziato come l'impiego della tigeciclina nelle infezioni sostenute da batteri particolarmente resistenti, quali Enterococchi vancomicina resistenti, *Acinetobacter spp* e batteri produttori di ESBL non sia stata ancora adeguatamente valutata. Infatti la revisione degli studi clinici sull'impiego della tigeciclina nel trattamento delle infezioni da *Acinetobacter spp* multiresistente presenta dati che inducono alla cautela e all'attesa di ulteriori evidenze. La resistenza naturale di *Pseudomonas aeruginosa* ne limita l'uso come terapia empirica per infezioni nosocomiali.

Alla luce di queste considerazioni, si potrebbe limitare l'uso di tigeciclina al trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli come seconda scelta post resistenza documentata microbiologicamente. In caso di infezioni intra-addominali complicate la prima scelta antibiotica interessa carbapenemici e beta-lattamici, per cui il ricorso ad una terapia a base di tigeciclina è consigliabile se si sospetta un'eziologia da *Enterobacteriacee* in pazienti allergici o intolleranti alle Penicilline o ai fluorochinoloni.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Nella tabella seguente, e nei grafici in allegato, sono riportati i costi della terapia giornaliera, il costo della terapia per 5 giorni e quello per 14 giorni, secondo quanto stabilito negli RCT, che prevedevano una durata della terapia dai 5 ai 14 giorni. Anche lo schema posologico specificato è quello indicato negli studi clinici. Il costo unitario è stato definito considerando il costo medio di acquisto praticato nelle ASL della Sardegna ed è comprensivo di IVA. E' stata proposta anche una valutazione dei costi delle strategie terapeutiche alternative per il trattamento della peritonite secondaria grave .

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

PRINCIPIO ATTIVO	SCHEMA POSOLOGICO	COSTO TERAPIA DIE	COSTO TERAPIA 5gg	COSTO TERAPIA 14gg
COSTI ALTERNATIVE TERAPEUTICHE PER INFEZIONI COMPLICATE DELLA CUTE E DEI TESSUTI MOLLI				
<i>Tigeciclina</i>	100mg + 50 mg 50mg x2	107,8 (1°giorno 161,7)	592,90	1563,1
<i>Vancomicina</i>	1g x 2	10,12	50,6	141,68
<i>Aztreonam</i>	2g x 2	33,7	168,5	471,8
Costo <i>terapia</i> <i>Vancomicina+Aztreonam</i>		44,40	222,00	621,6
<i>Daptomicina</i>	4mg/ kg/die	79,2	396,0	1108,8
<i>Linezolid</i>	600 mg x 2	121,88	609,4	1706,32
COSTI ALTERNATIVE TERAPEUTICHE PER PERITONITE SECONDARIA GRAVE				
<i>Tigeciclina</i>	100mg + 50 mg 50mg x2	107,8 (1°giorno 161,7)	592,90	1563,1
<i>Aztreonam + Metronidazolo</i>	2g x 3 + 500 mg/ die	50,55 + 0,637	252,75 + 3,185	707,7+ 8,918
Costo <i>terapia</i> <i>Aztreonam+Metronidazolo</i>		51,187	255,935	716,61
<i>Piperacillina+Tazobactam</i>	4,5g x 3	37,10	185,5	519,4
<i>Imipenem+Cilastatina</i>	500mg+500mgx4	42,32	211,6	592,48
<i>Meropenem</i>	1g x 3	64,08	320,040	897,12
<i>Ceftriaxone + Metronidazolo</i>	2g die + 500 mg x4	2,288 + 2,55	11,44 + 12,75	32,03 + 35,7
Costo <i>terapia</i> <i>Ceftriaxone+Metronidazolo</i>		4,838	24,19	67,73
COSTI ALTERNATIVE TERAPEUTICHE PER TRATTAMENTO COLANGITE E COLECISTITE				
PRINCIPIO ATTIVO	SCHEMA POSOLOGICO	COSTO TERAPIA DIE	COSTO TERAPIA 5gg	COSTO TERAPIA 14 gg
<i>Tigeciclina</i>	100mg + 50 mg 50mg x2	107,8 (1°giorno 161,7)	592,90	1563,1
<i>Piperacillina/Tazobactam</i>	4,5g x 3	37,10	185,5	519,4
<i>Meropenem</i>	1g x 3	64,08	320,4	897,12
<i>Ceftriaxone + Metronidazolo</i>	2g ev/die + 500mg x 4	2,288 + 2,55	11,44 + 12,75	32,03 + 35,7
Costo <i>terapia</i> <i>Ceftriaxone+Metronidazolo</i>		4,838	24,19	67,73
<i>Levofloxacin + Metronidazolo</i>	500mg/die + 500mg x 4	21,835 + 2,55	109,17+ 12,75	305,69 + 35,7
Costo <i>terapia</i> <i>Levoflox.+ Metronidazolo</i>		24,385	121,92	341,39

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

Dall'analisi delle tabelle riepilogative e dall'interpretazione dei grafici emerge un costo della terapia giornaliera della tigeciclina maggiore rispetto all'associazione Vancomicina+Aztreonam e Imipenem+cilastatina, che rappresentano le strategie terapeutiche di confronto esaminate negli RCT. Questo trend viene confermato, in particolar modo, anche da un confronto con le altre alternative terapeutiche previste dalle linee guida per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli e per il trattamento delle infezioni intra-addominali complicate, quali peritonite secondaria grave e colangite e colecistite.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☐ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

“esclusivamente con richiesta motivata personalizzata (RMP), in seconda linea in pazienti con infezioni microbiologicamente o clinicamente resistenti) al fine di garantire un'ulteriore opzione terapeutica soprattutto nel trattamento delle infezioni intraaddominali. Le RMP dovranno essere attentamente monitorizzate dalle farmacie ospedaliere”.

Motivazioni

Nonostante non è stata evidenziata superiorità rispetto ai farmaci di comune impiego secondo le linee guida per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli e per le infezioni intra-addominali complicate la Commissione inserisce il farmaco con limitazioni forti.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1) Kalesidis T., Karageorgopoulos D.E., Kelesidis I., Falagas M.E. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Journal of antimicrobial Chemotherapy*, August 2008;
- 2) Karageorgopoulos D.E., Kalesidis T., Kelesidis I., Falagas M.E. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) Acinetobacter infections: a review of the scientific evidence *Journal of antimicrobial Chemotherapy*, April 2008;
- 3) Concia E., Viscoli C. Terapia: principi e protocolli applicativi per il trattamento delle infezioni intraddominali *Le infezioni in Medicina – Raccomandazioni per l'uso appropriato degli antibiotici nelle infezioni addominali – Vol 16, Sup. 1, Febbraio 2008*;
- 4) Wilcox M.H. Tigecycline and the need for a new broad-spectrum antibiotic class *Surgical Infections Vol. 7, N. 1, 2006*;
- 5) Meagher A.K., Ambrose P.G., Grasela T.H., Ellis-Grosse E. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic profile of Tigecycline *Clinical Infectious Diseases* 2005, 41:S333-40;

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

- 6) 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;
- 7) 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;
- 8) Bradford PA, Weaver-Sands DT, Petersen PJ *CID* 2005, 41: S315-332. Hospitals in Europe Link for Infection Control Through Surveillance (HELICS). About HELICS. Disponibile all'indirizzo <http://helics.univ-lyon1.fr/about/about.htm>;
- 9) Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K et al. The glycyclines: a comparative review with the tetracyclines, *Drugs*, 2004,64:63-88;
- 10) Tygacil™ [tigecycline] package insert. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2005;
- 11) Tygacil™ [tigecycline] Scientific Discussion EMEA 2006;
- 12) Tygacil™ [tigeciclina] Riassunto delle caratteristiche del prodotto, 2006.