

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI AZITROMICINA SOL. OFTALMICA S01AA26 (AZYTER®)

Presentata da Dott. Francesco Zanetti – Direttore Divisione oculistica – ASL 1 Sassari

In data marzo 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

Azitromicina collirio è una nuova alternativa nel trattamento su vasta scala del tracoma e nel trattamento della congiuntivite purulenta. I suoi vantaggi sono rappresentati da una frequenza minima di dosaggio e di tempo di trattamento, sono infatti necessarie due instillazioni al giorno per tre giorni, con una maggiore aderenza da parte del paziente alla terapia. Azitromicina collirio è confezionato in flaconi monodose che garantisce un minor rischio di trasmissione dell'infezione tra pazienti quando somministrato in ambito ospedaliero.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La congiuntivite è un'inflammatione, acuta o cronica, della congiuntiva (la membrana trasparente che ricopre la parte bianca dell'occhio e la superficie interna delle palpebre). E' una malattia oculare molto comune causata frequentemente da infezioni (batteri, virus, funghi o parassiti), allergie, sostanze chimiche (cosmetici, farmaci, fattori ambientali), o anche da agenti fisici (come l'esposizione eccessiva al sole e alle altre radiazioni).

La congiuntivite batterica purulenta è principalmente causata da microrganismi Gram+ come *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococchi*, specialmente *Streptococcus pneumoniae*. Il più comune batterio Gram- è *Haemophilus influenzae*. I sintomi della malattia sono evidente tumefazione delle palpebre, iperemia congiuntivale diffusa, abbondante secrezione purulenta di colore giallo verdastro, dolore intenso e fotofobia intensa. Nei casi più gravi di congiuntivite batterica si può arrivare all'ulcera corneale.

La congiuntivite batterica può insorgere a qualunque età, è frequente nei bambini in età prescolare o scolare.

La congiuntivite tracomatosa causata da *Chlamydia trachomatis* è la causa più comune di cecità nei paesi sottosviluppati ed è una malattia ancora endemica nelle zone molto povere del nord Africa, medio Oriente, continente Indiano e Sud-Est asiatico. Colpisce 84 milioni di persone e causa la cecità in 76 milioni di individui.

È una malattia contagiosa soprattutto durante i primi stadi ed è trasmessa dal contatto diretto fra occhio e occhio o fra le mani e gli occhi, da mosche che si posano sugli occhi o dall'uso in comune di oggetti contaminati (p. es., asciugamani, fazzoletti, cosmetici).

I segni della malattia: palpebra rivolta all'interno che si salda alla congiuntiva (entropion cicatriziale), ciglia rivolte all'interno dell'occhio (ovvero in trichiasi), alterata chiusura delle palpebre (lagofalmo), cui conseguono cicatrici sulla cornea più o meno estese, fino alla sua opacizzazione completa (panno corneale) e alla cecità corneale. Il tracoma è molto probabilmente dovuto ad una risposta di carattere immunologico in conseguenza di ripetute e continue esposizioni alla Chlamydia Tracomatis.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La maggior parte dei casi di congiuntivite batterica sono autolimitanti, nei casi gravi come la congiuntivite purulenta si ricorre a terapie antibiotiche locali a base di pomate o colliri.

Le molecole più utilizzate sono gli aminoglicosidi (gentamicina e tobramicina) e i fluorochinoloni in diverse instillazioni al giorno per 5-15 giorni a seconda della gravità dell'infezione.

Il trattamento principale della congiuntivite tracomatosa è quello con antibiotici della famiglia delle tetracicline instillate nel sacco lacrimale più volte al giorno per settimane e anche mesi.

Il trattamento delle complicanze è spesso chirurgico, nel caso della cicatrizzazione corneale si deve ricorrere al trapianto.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

E' indicato nel trattamento antibatterico topico delle congiuntiviti causate da germi sensibili:

- Congiuntivite batterica purulenta;
- Congiuntivite tracomatosa causata da *Chlamydia trachomatis*.

Posologia e modo di somministrazione

Una goccia due volte al giorno, la mattina e la sera, per tre giorni.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia clinica dell'applicazione locale di azitromicina collirio 1,5% è stata valutata confrontandola con tobramicina collirio 0,3% in uno studio clinico di non inferiorità (margine di non inferiorità del 10%), multicentrico, randomizzato, in cieco per lo sperimentatore, per gruppi paralleli.

Sono stati randomizzati per lo studio 1043 pazienti, di almeno un giorno di età (range 4 giorni-87 anni), con diagnosi di congiuntivite batterica purulenta, a ricevere azitromicina collirio 1,5% (n=524) due volte al giorno per 3 giorni o tobramicina collirio 0,3% (n=519) ogni 2 ore per i primi 2 giorni e 4 volte al giorno per 5 giorni.

I risultati dello studio sono stati riportati in tre pubblicazioni diverse di cui una sull'efficacia clinica e una orientata ai risultati microbiologici.

Endpoint primario dello studio era la guarigione clinica al giorno 9, intesa come assenza di infiltrazione bulbare o secrezione. La secrezione congiuntivale è stata raccolta al giorno 0 (prima dell'inizio del trattamento), al giorno 3 e 9. L'analisi di efficacia è stata condotta per protocollo (PP) su 417 pazienti, nella popolazione PP non c'erano neonati ed erano compresi solo 16 lattanti e infanti; nel caso di infezione ad entrambe gli occhi per l'analisi statistica veniva preso in considerazione l'occhio più grave, in caso di eguale gravità si considerava l'occhio destro.

L'endpoint primario è stato raggiunto nell'87,8% dei pazienti trattati con azitromicina e nell'89,4% dei pazienti trattati con tobramicina, dimostrando la non-inferiorità di azitromicina vs tobramicina.

Il livello di patogenicità dei microrganismi presenti è stato definito secondo i criteri di Cagle e al baseline erano positivi il 51,5% dei pazienti nel braccio trattato con azitromicina e il 48,4% del gruppo tobramicina. La

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

distribuzione dei batteri più frequenti era simile nei due gruppi in esame, i batteri presentavano la seguente distribuzione: per i Gram+: *S. epidermidis* (39%), *Staphylococcus coagulase negative* (23%), *S. aureus* (18%), *Haemophilus* (7%) e *S. pneumoniae* (6%); per i Gram-: *Enterobacteriaceae* (6%) e *Acinetobacter* (5%).

Per quanto riguarda l'aspetto microbiologico il tasso globale di risoluzione nell'analisi PP era del 85,2% nel gruppo azitromicina e del 83,8% nel gruppo tobramicina al giorno 3, e rispettivamente 92,8% e 84,6 al giorno 9.

Lo studio ha evidenziato che Azitromicina collirio a 3 giorni dall'inizio della terapia presenta un tasso maggiore di guarigione clinica (29,8% vs 18,6%) e microbiologica.

Sicurezza e tollerabilità di azitromicina e tobramicina collirio sono sovrapponibili.

Per quanto riguarda l'infezione da *Chlamydiae trachomatis*, l'efficacia è stata valutata attraverso uno studio clinico di confronto (non inferiorità con margine del 10%) tra azitromicina collirio e azitromicina orale, condotto su 670 bambini di età compresa tra 1 e 10 anni. Lo studio era strutturato con tre bracci, il gruppo 1 riceveva azitromicina collirio per 2 giorni, il secondo azitromicina collirio per 3 giorni, il terzo una singola dose di azitromicina orale. L'endpoint primario era la guarigione e l'analisi era condotta per PP su 568 pazienti. I risultati dello studio a due mesi dalla terapia hanno dimostrato la non inferiorità di azitromicina collirio (guarigione nel 93% nel gruppo 1, nel 96,3% nel secondo gruppo e 96,6% nel terzo gruppo) rispetto a azitromicina orale.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Gli studi clinici disponibili evidenziano una efficacia non inferiore di azitromicina collirio vs tobramicina collirio nella congiuntivite batterica purulenta e vs azitromicina orale nel tracoma.

Il costo di azitromicina collirio è molto più elevato rispetto a tobramicina collirio.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Unico vantaggio di azitromicina collirio è rappresentato dallo schema posologico che prevede solo due somministrazioni giornaliere mentre tobramicina collirio deve essere somministrato più frequentemente (3-4 volte/die), la confezione in flaconcini monodose aumentare la praticità d'uso.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Tutti i farmaci oftalmici con indicazioni terapeutiche simili sono in fascia C e pertanto a totale carico del paziente, l'uso di questi farmaci in ospedale è assolutamente limitato e residuale.

Principio attivo	SPECIALITA'	INDICAZIONI (sintesi)	PREZZO AL PUBBLICO
Azitromicina	AZYTER	Trattamento antibatterico topico delle congiuntiviti causate da germi sensibili: congiuntivite batterica purulenta, congiuntivite tracomatosa causata da <i>Chlamydia trachomatis</i>	€ 13,20 monodose
Tobramicina	TOBRAL	Congiuntiviti catarrali acute, sub-acute e croniche, blefariti, cheratiti batteriche, dacriocisti, profilassi pre e post operatorie negli interventi sul segmento anteriore	€ 7,10

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

Cloramfenicolo/ colistimetato	COLBIOCIN	Congiuntiviti catarrali, purulente, tracoma, blefariti, blefarocongiuntiviti, cheratiti batteriche, ulcere corneali settiche, dacriocistiti	€ 7,95
Ofloxacina	EXOCIN	Congiuntiviti, blefarocongiuntiviti, cheratocongiuntiviti, cheratiti, meibomiti, profilassi post-operatoria. Trattamento (0,3%) delle ulcere corneali infettive di origine batterica	€ 10,00
Netilmicina	NETTACIN	Trattamento topico delle infezioni oculari esterne e degli annessi causate da germi sensibili alla netilmicina, inclusi germi produttori di enzimi adenilanti e fosforilanti	€ 8,20, € 11,20 monodose
Levofloxacina	OFTAQUIX	Trattamento topico delle infezioni oculari esterne di origine batterica in pazienti di età ≥1 causate da microrganismi sensibili	€ 11,70, € 16,40 monodose

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Gli studi clinici disponibili evidenziano una non inferiorità di azitromicina collirio vs tobramicina collirio nella congiuntivite batterica purulenta e vs azitromicina orale nel tracoma. Il costo di azitromicina collirio è circa il doppio rispetto al costo di tobramicina collirio.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del Prodotto;
2. World Health Organization (WHO) Report of the 2nd Global Scientific Meeting on Trachoma Geneva, 25-27 August, 2003 Geneva, Switzerland 2003, WHO/PBD/GET 03 1 1-28;
3. Cochereau I. *et al* -3-day treatment with azitromycin 1,5% eyedrops (Azyter®) versus 7-day treatment with tobramycin 0,3% for purulent bacterial conjunctivitis: multicentre, randomised and controlled trial in adults and children – Br J Ophthalmol 2007; 91: 464-9;
4. Denis F. *et al* – Microbiologic efficacy of 3-day treatment with azithromycin 1,5% eyedrops for purulent bacterial conjunctivitis – Eur J of Ophthalmology 2008, vol. 18, n. 6, pp 858-868;
5. Cochereau I. *et al* - Efficacy and safety of short duration azithromycin eye drops versus azithromycin single oral dose for the treatment of trachoma in children: a randomised, controlled, double-masked clinical trial - Br J Ophthalmol 2006; 91: 667-72;
6. Gigliotti F. *et al* - Etiology of acute conjunctivitis in children – The journal of pediatrics 1981 vol. 98, n. 4, pp531-536;
7. Dialogo sui Farmaci, Prescrivere news 4/2010.