

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI CEFTALORINA FOSAMIL J01DI02 ZINFORO®

Richiesta da: Dott. S. Piga, Dir. S.C. Malattie infettive e tropicali P.O. SS. Trinità ASL 8

In Data: gennaio 2014

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Trattamento negli adulti di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli e di polmonite acquisita in comunità”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli

Il concetto di infezione complicata della cute e dei tessuti molli, derivato da indicazioni della Food and Drug Administration, fa riferimento a infezioni che coinvolgono tessuti molli profondi o richiedono un intervento chirurgico significativo (ulcere infette, ustioni, ascessi maggiori) oppure quelle secondarie ad altra patologia che rendono complicata la risposta terapeutica (ad esempio, pazienti diabetici o immunocompromessi).

Sono pertanto rappresentate da svariate entità cliniche, le cui caratteristiche (sede, condizioni di insorgenza, agente eziologico, prognosi) variano dalle ulcere e ferite infette, ascessi, erisipela e piede diabetico, a forme più gravi quali dermoipodermite batterica e fascite necrotizzante, vera emergenza medico-chirurgica, associata ad una morbidità e mortalità rilevanti (mortalità intorno al 30%).

I germi più di frequentemente implicati sono streptococchi e stafilococchi (resistenti o no alla meticillina); nel caso di infezioni nosocomiali, lo stafilococco è il patogeno più comune, con una elevata frequenza di *S. aureus* meticillino-resistente.

Polmonite in comunità

La polmonite in comunità è una patologia che insorge in pazienti non ospedalizzati, o ricoverati in ospedale da meno di 48 ore, o residenti in una casa di riposo o simile da più di 14 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

In base a criteri epidemiologici e clinici è distinta in quattro sottogruppi:

- pazienti ambulatoriali, <65 anni, senza comorbidità;
- pazienti ambulatoriali, > 65 e / o con comorbidità;
- pazienti che devono essere ospedalizzati;
- pazienti ospedalizzati in reparti di cure intensive/rianimazione.

La gravità della polmonite è stabilita sulla base di dati clinici e di laboratorio.

I batteri più frequentemente coinvolti sono *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, e i batteri cosiddetti atipici, quali *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamidia pneumoniae*.

Talvolta è chiamato in causa lo *Staphylococcus aureus*; alcune forme particolarmente gravi sono dovute a legionelle o a bacilli Gram-negativi.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

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

Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli

Il trattamento di base di queste infezioni si basa sull'antibioticoterapia, talora associata ad intervento chirurgico. La scelta empirica iniziale dipende dalla epidemiologia delle resistenze batteriche o da eventuali elementi clinici che orientano verso una infezione da germi multipli. Quando la gravità dell'infezione lo richiede si arriva al ricovero ospedaliero e alla terapia antibiotica per via endovenosa,

Come antibiotici di prima scelta sono spesso utilizzate una penicillina resistente alle penicillinasi (cloxacillina, oxacillina), l'associazione amoxicillina + acido clavulanico, o una cefalosporina. Altri antibiotici, come vancomicina o linezolid, o i carbapenemi, rappresentano alternative in caso di resistenza batterica e loro scelta si basa soprattutto sui dati batteriologici.

Polmonite di comunità

Per la polmonite di comunità non esiste una consensualità sull'antibiotico da utilizzare in assenza di elementi batteriologici che orientino l'antibioticoterapia e in genere la terapia antibiotica ha carattere empirico, tanto a livello ospedaliero che ambulatoriale.

British Thoracic Society raccomanda una betalattamina di largo spettro, come l'associazione amoxicillina + acido clavulanico, o una cefalosporina di 2 a o 3° generazione (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxone), talora in associazione con un macrolide.

Nel caso si sospetti una polmonite da legionella, la scelta si orienta su un fluorochinolone, mentre vancomicina, linezolid, carbapenemi sono opzioni in caso di apparente resistenza al trattamento iniziale o in base ai dati batteriologici.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni: trattamento negli adulti di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli e di polmonite acquisita in comunità.

Classificazione ai fini della rimborsabilità: H

E' prevista una scheda di monitoraggio su template AIFA per la prescrizione di ceftarolina nella polmonite acquisita in comunità.

Proprietà farmacologiche:

Ceftarolina fosamil è un profarmaco che, dopo somministrazione, è assai rapidamente e completamente metabolizzato a ceftarolina, betalattamico della famiglia delle cefalosporine, in grado di inibire la sintesi della parete cellulare dei batteri. In vitro, il farmaco si è dimostrato attivo contro cocchi gram-positivi, come streptococchi e stafilococchi, compreso *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina, batteri Gram-negativi, come *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, alcuni enterobatteri e alcuni batteri anaerobici. Ceftarolina non è attiva contro ceppi di Enterobacteriaceae che producono betalattamasi a spettro esteso, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella* spp, *Mycoplasma* spp, *Proteus* spp e batteri cosiddetti atipici.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli

In due studi di fase III di uguale disegno (CANVAS 1 e CANVAS 2) controllati, randomizzati e in doppio cieco, sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di ceftarolina verso vancomicina associata ad aztreonam, in pazienti adulti ospedalizzati con infezione complicata della cute e dei tessuti molli, necessitanti di antibiotici per via endovenosa per almeno 5 giorni. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Ceftarolina IV 600 mg ogni 12 ore versus Vancomicina 1g + aztreonam 1 g ogni 12 ore. Complessivamente il numero dei pazienti era 1001 per il gruppo Ceftarolina e 995 per il gruppo Vancomicina/Aztreonam.

L'obiettivo era di dimostrare la non inferiorità (soglia del 10%) della ceftarolina verso vancomicina/aztreonam nelle percentuali di guarigione clinica, definita come risoluzione completa di tutti i segni e sintomi basali dell'infezione o un miglioramento tale che nessun ulteriore trattamento antimicrobico fosse necessario alla visita di controllo (8-15 giorni dopo l'ultima dose somministrata).

I pazienti inclusi erano per lo più affetti da dermoipodermite non necrotizzante, ascesso o ferita infetta. Nei due studi, CANVAS 1 E CANVAS 2, la percentuale di guarigione è stata rispettivamente dell'86,6% e dell'85,1% per i pazienti trattati con Ceftarolina, e dell'85,6% e dell'85,5% per i pazienti trattati con vancomicina/aztreonam.

In entrambi gli studi pertanto è stata dimostrata la non inferiorità della ceftarolina rispetto all'associazione vancomicina/aztreonam.

Infezioni acquisite in comunità

Due studi controllati di fase III (FOCUS 1 e FOCUS 2), di uguale disegno, policentrici, di non inferiorità hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della ceftarolina nel trattamento della polmonite acquisita in comunità; entrambi gli studi sono stati condotti in pazienti adulti che necessitavano di ricovero in ospedale e di trattamento antibiotico per endovena.

I due gruppi erano simili per le principali caratteristiche demografiche e cliniche; da questi studi erano esclusi i pazienti con prognosi peggiore: i ricoverati in unità di terapia intensiva o con supporto ventilatorio, quelli con antecedenti di grave malattia polmonare, gli infettati da *S. aureus* meticillino-resistente, *P. aeruginosa* o da batterio atipico.

I pazienti, complessivamente 622 per il gruppo Ceftarolina e 619 per il gruppo trattato con Ceftriaxone, sono stati randomizzati a ricevere Ceftarolina IV 600 mg ogni 12 ore versus Ceftriaxone 1 g ogni 24 ore, per una media di 6 giorni.

Il criterio principale di valutazione di efficacia, valutato 8-15 giorni dalla fine del trattamento, era la guarigione clinica per risoluzione completa dei segni e sintomi clinici dovuti all'infezione o un miglioramento tale per cui non era necessario un ulteriore trattamento antibiotico.

Il patogeno più frequentemente isolato è stato *S. pneumoniae* e la maggioranza dei ceppi era sensibile alla penicillina.

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

Nel primo studio, FOCUS 1, si è avuto l'83,8% di guarigione sui 305 pazienti trattati con ceftarolina contro il 77,7 dei 309 pazienti trattati con ceftriaxone. Nel secondo studio, FOCUS 2, si è avuto l'81,3% di guarigione sui 317 pazienti trattati con ceftarolina contro il 75,5 dei 310 pazienti del gruppo trattato con ceftriaxone.

In entrambi gli studi l'efficacia degli antibiotici confrontati non è risultata statisticamente differente anche se in base all'analisi combinata dei risultati dei due studi, la percentuale di guarigione dei pazienti dopo 8 - 15 giorni dalla fine del trattamento (end point primario di valutazione) è risultata leggermente superiore nel gruppo ceftarolina: 82,6% rispetto al 76,6% del gruppo ceftriaxone ($p < 0,05$).

Bisogna però evidenziare il fatto che, in entrambi gli studi, i pazienti del gruppo di controllo sono stati trattati con 1000 mg di ceftriaxone al giorno, senza aggiustamento del dosaggio, mentre secondo le linee guida di pratica clinica, la dose raccomandata di ceftriaxone è di 2000-4000 mg al giorno in caso di polmoniti gravi che richiedono l'ospedalizzazione.

Tale sottodosaggio del ceftriaxone diminuisce considerevolmente la rilevanza della differenza osservata nell'analisi combinata.

TOLLERABILITA'

L'incidenza di eventi avversi è risultata simile (circa il 45-47%) nei differenti gruppi di trattamento di entrambe le indicazioni, come simile è risultata la percentuale di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi (<5%).

Gli effetti indesiderati prevedibili della ceftarolina sono quelli delle cefalosporine: le reazioni avverse più comuni, riportate nel $\geq 3\%$ dei pazienti, sono state diarrea, cefalea, nausea e prurito, ed erano generalmente di entità lieve o moderata.

La frequenza di anemie è risultata simile nei gruppi di studio e di confronto (1,2% dei pazienti). Non sono stati segnalati casi di anemia emolitica. Tuttavia, gli esperti dell'FDA hanno raccomandato una sorveglianza particolare, dopo commercializzazione, sul rischio di anemia da ceftarolina e ciò a causa di una più frequenza positività del test di Coombs con tale farmaco rispetto ad altri antibiotici (10,8% dei pazienti rispetto al 4,4%). Anche il tempo di attivazione parziale della tromboplastina è risultato più elevato nei pazienti del gruppo ceftaroline (9,3%) rispetto a quelli del gruppo ceftriaxone (4,8 %). Questa anomalia non ha tuttavia determinato un aumento della frequenza di emorragie.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

La ceftarolina è risultata non inferiore a trattamenti di confronto in studi clinici di fase III su pazienti ospedalizzati con infezioni complicate della cute o con polmonite acquisita in comunità.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

La ceftarolina fornisce un'ulteriore opzione terapeutica per i pazienti ospedalizzati con infezioni complicate della cute o con polmonite acquisita in comunità. Presenta un'attività ad ampio spettro, indicata pertanto per le infezioni accertate o fortemente sospettate di essere causate da batteri sensibili. Si è dimostrata efficace in infezioni causate da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina e *Streptococcus pneumoniae* resistente,

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il prezzo di 10 flaconcini di ceftaridina 600 mg polvere per infusione endovenosa è 546,28 € ex factory, 901,58 € al pubblico. Il costo della terapia giornaliera in ospedale (prezzo ex factory), utilizzando, come da indicazioni, 1 flaconcino ogni 12 ore, è pari a 109,3 €.

In una condizione clinica in cui è giustificato un trattamento per via endovenosa, il costo della terapia con ceftarolina per 6 gg è di € 655, di € 36 con ceftriaxone; € 46 con amoxicillina+acido clavulanico; € 108 con vancomicina e di € 34,4 con aztreonam.

Il calcolo è stato fatto sul costo ex factory di prodotti equivalenti, anche se la determina AIFA prevede comunque uno sconto obbligatorio alle strutture pubbliche sul prezzo ex factory di Zinforo® come da condizioni negoziali.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Ceftarolina è risultata non inferiore a trattamenti di confronto in studi clinici di fase III su pazienti ospedalizzati con infezioni complicate della cute o con polmonite acquisita in comunità, potrebbe pertanto essere considerata un'ulteriore opzione terapeutica ma ha un costo notevolmente superiore rispetto ai competitor a fronte di un'efficacia sovrapponibile.

9. BIBLIOGRAFIA

- Determina Agenzia Italiana del Farmaco, 1 agosto 2013 - Gazzetta Ufficiale n. 195 del 21.08.13, pag. 32
- Zinforo® - RCP – In http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR;
- Corey GR et al. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infection. J Antimicrob Chemother 2010; 65 (suppl 4):iv 41-51;
- Wilcox MH et al. CANVAS 2 : the second Phase III, randomized, double blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infection. J Antimicrob Chemother 2010; 65 (suppl 4): iv 53-65;
- File TM et al. FOCUS 1: a randomized, double blind multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011 ;66 (suppl 3) :iii19-32;
- Low DE et al. FOCUS 2: a randomized, double blind multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011 ;66 (suppl 3) :iii33-44 ;
- File TM Jr et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2010;51:1395–140;
- EMA-CHMP Assessment report – Zinforo – Procedure No: EMEA/H/C/002252. In http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR;
- US FDA–CDER–Application number: 200327 MEDICAL REVIEW(S). In http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/20032;
- Marrie TJ et al. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. UpToDate – Waltham 2013 ;
- La Revue Prescrire Septembre 2013/Tome 33 N° 359: 657-3 ;
- ULSS 20 Verona; Infarma, n.5, 2013, Appendice: 7-12;
- British Thoracic Society. Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. Thorax 2001; 56 (suppl IV);
- Food and Drugs Administration (FDA). Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment.