

**DAPTOMICINA**

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

**Presentata da :**

- Commissione Prontuario terapeutico provinciale Cagliari

**In data** novembre 2007

**Per le seguenti motivazioni :**

*La daptomicina possiede una maggiore efficacia nel trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli, resistenti agli antibiotici classici, con un periodo di trattamento inferiore rispetto alle altre terapie utilizzate.*

**INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

Lo stafilococco aureo e lo streptococco beta emolitico sono gli agenti eziologici maggiormente implicati nelle infezioni della cute e dei tessuti molli<sup>1</sup>. Questo tipo di infezioni si considerano complicate quando la presenza di co-morbilità rilevanti come il diabete o la arteriopatia aterosclerotica, o situazioni di immunodepressione, condizionano e complicano il decorso clinico dei pazienti colpiti.

Le infezioni complicate della cute e dei tessuti molli sono la risultante di quadri clinici eterogenei per espressione e gravità e coinvolgono le strutture fasciali e muscolo-scheletriche sottostanti, dando luogo ad interessamento sistemico. Sono infezioni frequenti generalmente di origine batterica, spesso ad eziologia mista.

L'endocardite del cuore destro, che interessa la valvola tricuspide, è frequente nei tossicodipendenti che usano droghe per via endovenosa o nei portatori di vie venose centrali, che rappresentano la porta d'ingresso per i microrganismi che normalmente colonizzano la cute (es. stafilococco aureo, s. epidermidis).



**STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Lo standard terapeutico attuale nelle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli è rappresentato da antibiotici a struttura beta lattamica (penicilline, cefalosporine e carbapenemi) per i ceppi sensibili alla meticillina, mentre nel caso di resistenze a quest'ultima vengono impiegati i glicopeptidi iniettabili (vancomicina o teicoplanina). Qualora anche questi ultimi dovessero incontrare resistenza batterica o il paziente risulti intollerante, può essere utilizzato il Linezolid.

I fluorochinoloni vengono impiegati da soli o in associazione ad altri antibiotici (generalmente beta lattamici) per infezioni sensibili a questa combinazione terapeutica.

DAPTOMICINA



**INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

La daptomicina è un nuovo antibiotico a struttura lipopeptidica, derivato dalla fermentazione di uno streptomicete (*Streptomyces roseosporus*). Lo sviluppo del farmaco iniziò negli anni 80 e venne interrotto a seguito di eventi avversi osservati nel sistema muscolo scheletrico nell'uomo (trial clinici di fase 1) e negli animali. Nel 1997 lo sviluppo della daptomicina è stato ripreso; essa è arrivata in commercio in Italia nel dicembre 2006, autorizzata con procedura centralizzata europea.

**Indicazioni terapeutiche registrate<sup>2</sup>:**

1. Trattamento di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli negli adulti.
  - La daptomicina è attiva contro i batteri Gram-positivi. Nelle infezioni miste, in cui si sospetta la presenza di batteri Gram-negativi e/o alcuni tipi di anaerobi, la Daptomicina deve essere somministrata in concomitanza con uno o più agenti antibatterici appropriati
  - Vanno prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli antibatterici.
2. estensione dell'indicazione EMEA (31/08/2007)
  - Endocardite infettiva del cuore destro da stafilococco aureo. Si raccomanda che la decisione di utilizzare daptomicina sia presa considerando la sensibilità antibatterica dell'organismo e basata sul parere di un esperto.
  - Batteriemia da stafilococco aureo quando è associata ad endocardite infettiva del cuore destro o ad infezione della cute e dei tessuti molli.

**Modalità di somministrazione<sup>2</sup>:**

Negli adulti la dose raccomandata è di 4 mg/Kg, somministrata una volta ogni 24 ore per 7-14 giorni o fino alla risoluzione dell'infezione.

Il farmaco è disponibile esclusivamente per via iniettabile.



**EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA:**

**Infezioni di cute e tessuti molli:**

Le prove di efficacia e di sicurezza per l'impiego di daptomicina nel trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli derivano da due studi registrativi (9801 e 9901) di non inferiorità,<sup>3</sup> dal disegno molto simile e pubblicati in modo cumulativo<sup>4</sup>. I due trial clinici sono multicentrici randomizzati di fase tre, hanno coinvolto ospedali americani (64), sudafricani (5) ed europei (39) e hanno valutato l'efficacia di daptomicina (4

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

### DAPTOMICINA

mg/Kg/die) versus vancomicina (1g x 2/die) o penicilline semisintetiche resistenti alle penicillinasi (oxacillina-cloxacillina-naftillina-flucloxacillina 4-12 g/die) per un periodo compreso fra 7-14 giorni.

La popolazione ITT considerata complessivamente dai due studi 1.118 è stata di 1092 pazienti, si evidenzia che l'arruolamento dei pazienti non è stato stratificato sulla base delle patologie, a cui era stata diagnosticata una infezione complicata di cute e tessuti molli sostenuta da Gram positivi, che richiedevano una ospedalizzazione ed una terapia antibiotica per via endovenosa.

Entrambi gli studi sono di non inferiorità con un margine di non inferiorità del - 10 %.

L'efficacia è stata misurata in termini clinici (miglioramento o guarigione) e microbiologici, è stato inoltre valutato il profilo di sicurezza.

La daptomicina ha dimostrato la non inferiorità in termini di successo clinico, definito come risoluzione dei segni e sintomi, (end point principale) rispetto ai trattamenti di controllo

Nello studio "9801" la non inferiorità resta dubbia per i pazienti con età > di 65 anni, dove il successo clinico di daptomicina è del 53% vs un 74% dei trattamenti convenzionali.

La durata della terapia per i pazienti randomizzati a daptomicina è stata più breve (7,4 giorni vs 8,1) nello studio 9901, mentre nello studio 9801 il dato non è altrettanto chiaro (il trattamento è stato somministrato per 7-14 giorni nel 65% dei pazienti di entrambi i gruppi, mentre il 15% dei pazienti con daptomicina ed il 17% del gruppo di controllo sono stati trattati per oltre 14 giorni)<sup>4</sup>.

Relativamente al profilo di sicurezza le reazioni avverse più comuni a carico della daptomicina sono state riportate a livello gastrointestinale, cefalea, alterazione dei valori epatici e dei livelli di CPK; in particolare l'aumento della CPK è più alto nel braccio daptomicina rispetto al gruppo di controllo (2,8% vs 1,8%). Questi dati hanno portato alle raccomandazioni riportate in scheda tecnica relative alla necessità di monitorare la CPK all'inizio del trattamento ed almeno settimanalmente durante la terapia, maggiore attenzione deve essere posta per i pazienti che presentano livelli di CPK 5 volte superiori alla norma e soggetti a rischio di insorgenza di miopatia (pazienti con grave insufficienza renale). Questo aspetto di sicurezza, in aggiunta all'insufficienza renale in pazienti anziani, è stato contemplato dal Risk Management Plan sottoposto all'EMA.

#### **Endocardite infettiva del cuore destro e batteremia da stafilococco aureo**

Uno studio randomizzato, condotto in aperto con pazienti<sup>5</sup>, ha comparato l'efficacia della terapia con daptomicina (6 mg/Kg/die) con uno standard terapeutico (vancomicina 1g x 2/die o penicilline semisintetiche resistenti alle penicillinasi, oxacillina-cloxacillina-naftillina-flucloxacillina 4-12 g/die) in pazienti batteriemici e con endocardite da stafilococco aureo. Si tratta di uno studio di non inferiorità il cui margine è stato fissato al 20%, l'esito principale è costituito dal successo terapeutico valutato 42 giorni dopo la fine della terapia. E' stato valutato inoltre il profilo di sicurezza.

La daptomicina è risultata non inferiore rispetto allo standard terapeutico per la terapia della endocardite da stafilococco aureo e batteriemia. L'esito clinico valutato a 42 giorni dalla fine della terapia ha documentato un successo terapeutico per i pazienti trattati con daptomicina nel 44,2% dei casi e nel 41,7%, per quelli del gruppo di controllo.

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

### DAPTOMICINA

Lo stafilococco meticillino resistente è stato isolato rispettivamente nel 37,5% e nel 38,3% dei pazienti nel gruppo Daptomicina e gruppo di confronto.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi più comuni nei pazienti trattati con Daptomicina sono stipsi, nausea, cefalea, ma anche alterazioni dei valori epatici, incremento delle concentrazioni ematiche di CPK, infezioni micotiche.



#### VALUTAZIONE COMPARATIVA CON L'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Negli studi registrativi di daptomicina lo standard terapeutico per il trattamento di infezioni della cute e dei tessuti molli è stato individuato in:

- penicilline resistenti alle beta lattamasi per batteri sensibili alla meticillina
- glicopeptidi per pazienti con stafilococchi resistenti alla meticillina.

Gli studi registrativi 9801 e 9901 non hanno dimostrato la superiorità del trattamento con daptomicina nelle infezioni della cute e dei tessuti molli rispetto ai farmaci impiegati nel gruppo di controllo.

Per le endocarditi del cuore destro sostenute da stafilococco aureo la daptomicina non si è dimostrata inferiore rispetto allo standard terapeutico attuale (penicillina antistafilococcica o vancomicina).



#### VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

La daptomicina potrebbe rappresentare una alternativa terapeutica nelle infezioni della cute e dei tessuti molli e nelle endocarditi del cuore destro (da stafilococco aureo) in pazienti intolleranti o allergici ai glicopeptidi,.

Le evidenze disponibili non sono sufficienti per valutare l'efficacia del farmaco nelle infezioni da enterococchi e nelle infezioni da *Stafilococcus aureus* meticillino-resistente, che nello studio hanno coinvolto una minoranza dei pazienti.



#### VALUTAZIONE COMPARATIVA DEI COSTI:

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITA'	CLASSE	PREZZO AL PUBBLICO
Daptomicina	Cubicin <sup>®</sup> 350 mg	H Osp 1	€ 118,50
Vancomicina	Vancomicina ( F. equival.) 500 mg	H Osp 1	€ 9,98
Oxacillina	Penstapho <sup>®</sup> 1 g	A	€ 3,00

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

### DAPTOMICINA

Costo di una settimana di terapia per un paziente di 70 kg.

- **Daptomicina** (350 mg/die) € 118,50 x 7 = **€ 829,50**
- **Vancomicina** (1g x 2 /die) € 39,92 x 7 = **€ 279,44**
- **Oxacillina** (1g x 4 /die) 12 x 7 = **€ 84**

**Espressione circa l'inserimento in PTR :**     

 = proposta di inserimento **non accolta**

#### **Per le seguenti motivazioni:**

La daptomicina non si è dimostrata più efficace rispetto agli standard terapeutici che risultano già presenti in PTR.

### BIBLIOGRAFIA

1. Kate Gould. "Managing skin and soft tissue infections" Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 52, Suppl. S1. i3-i17
2. Cubicin<sup>®</sup>, riassunto delle caratteristiche del prodotto
3. Daptomycin: Scientific Discussion –documento ufficiale EMEA anno 2006- studi: **DAP-SST-9801** e **DAP-SST-9901**
4. Judith N. Steenbergen "Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections" Journal of antimicrobial Chemotherapy (2005) 55, 283-288
5. Vance G. Fowler et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus " New England Journal of Medicine 355;7 august 17 2006