



Assessorato Politiche per la Salute

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1999/2006)

Documento relativo a:

DAPTOMICINA

Luglio 2007
Revisione aprile 2008

Daptomicina

Azione del farmaco e indicazioni registrate

La daptomicina è il primo antibiotico che appartiene alla classe dei lipopeptidi ciclici; è un derivato dalla fermentazione di *Streptomyces roseosporus* ed è attivo solo contro i batteri Gram+. E' in grado di legarsi, in presenza di ioni calcio, alle membrane batteriche delle cellule nella fase sia proliferativa sia stazionaria, inducendo la rapida depolarizzazione della membrana e l'inibizione della sintesi delle proteine, del DNA e del RNA. Quest'azione caratterizza il farmaco per una rapida attività battericida con lisi cellulare trascurabile. Per la valutazione della sensibilità "in vitro" i laboratori di microbiologia utilizzano le linee guida del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, ex NCCLS) che fornisce i breakpoints interpretativi per *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* e *Streptococcus spp.* ad eccezione di *S. pneumoniae*. Attualmente occorre precisare che per effettuare il saggio microbiologico della daptomicina è necessario ricorrere a procedure non completamente automatizzate; questo fa sì che non in tutti i laboratori tale test venga effettuato.

Il farmaco, di autorizzazione EMEA, è indicato per il trattamento di:

- infezioni complicate della cute e dei tessuti molli negli adulti. Nelle indicazioni registrate si afferma che "la daptomicina è attiva contro i batteri Gram+. Nelle infezioni miste, in cui si sospetta la presenza di batteri Gram- e/o di alcuni tipi di anaerobi, il farmaco deve essere somministrato in concomitanza con uno o più agenti antibatterici appropriati."
- endocardite infettiva del cuore destro (RIE) da *Staphylococcus aureus*. Nelle indicazioni registrate si raccomanda che la decisione di utilizzare la daptomicina sia presa considerando la sensibilità antibatterica dell'organismo e basata sul parere di un esperto.

Trattamenti di riferimento disponibili per la patologia elencata

Molti sono gli antibiotici attualmente disponibili che si sono dimostrati efficaci nella terapia empirica e nel trattamento mirato di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli da Gram+ (dall'oxacillina alla vancomicina o alla teicoplanina fino al linezolid).

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Infezioni della cute e dei tessuti molli:

Gli studi registrativi sono due RCT, multicentrici, di non-inferiorità, non pubblicati, i cui risultati sono riportati nel dossier di valutazione dell'EMA. E' stata effettuata e pubblicata l'analisi dei dati cumulativi dei due studi. Si tratta di due RCT di fase III, condotti su un totale di 1092 pazienti, con disegno molto simile, ma non identico, che prevedono il confronto tra daptomicina 4 mg/kg/die ev verso vancomicina 1g x 2/die ev oppure penicilline semisintetiche resistenti alle penicillinasi 4 g – 12 g/die ev (oxacillina, cloxacillina, nafcillina, flucloxacillina) per un periodo compreso tra 7 e 14 giorni. La casistica studiata è costituita da pazienti adulti (18 – 85 anni) con infezione certa o sospetta della cute e dei tessuti molli da Gram+ (accertata da colorazione Gram), che richiedono l'ospedalizzazione e almeno 4 giorni di terapia antibiotica ev. Sono incluse anche le infezioni della ferita (es. ferite chirurgiche, ferite traumatiche e morsi di animale), ascessi maggiori, piede diabetico, ulcere infettate dovute ad altre cause (ad es. ulcere associate ad insufficienza vascolare o decubito). Sono esclusi i pazienti con infezioni superficiali o minori (es. ascessi semplici, impetigine, cellulite non complicata) e pazienti con patologie più complesse: ascessi perirettali, ulcere infette in varie sedi, gangrena, infezioni da ustione di 3° grado, batteriemie al momento dell'arruolamento, necessità di terapia chirurgica (es. amputazione), infezioni concomitanti in altra sede (es. endocarditi, osteomieliti, artrite settica). Entrambi gli studi sono di non inferiorità con un margine di non inferiorità del - 10 % e con una potenza statistica prevista dell'80%. Gli endpoint valutati sono di tipo clinico (miglioramento o guarigione) e microbiologico, oltre al profilo di sicurezza. L'analisi complessiva dei dati dei due studi è stata eseguita su 902 pazienti per la valutazione dell'efficacia clinica e su 761 pazienti per la valutazione microbiologica (rispetto ai 1092 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco); entrambe le valutazioni mostrano una non-inferiorità della daptomicina rispetto al confronto (vancomicina o penicilline semisintetiche resistenti alle penicillinasi). I microorganismi valutati comprendono lo *Staphylococcus aureus* che nella maggior parte dei casi è meticillino-sensibile (231 stipiti); gli stafilococchi meticillino-resistenti sono 40. I dati relativi ad infezioni causate da altri microorganismi sono molto limitati

(*Streptococcus pyogenes* 92 stipiti; *Streptococcus agalactiae* 30 stipiti; *Streptococcus dysgalactiae*, subsp. *Equisimilis* 12 stipiti; *Enterococcus faecalis* 45 stipiti).

Per quanto riguarda la sicurezza, tra i pazienti che hanno assunto daptomicina nel corso degli studi clinici, circa il 20% ha manifestato almeno una reazione avversa considerata correlata al trattamento e nel 5% dei casi è stato necessario sospendere la terapia. Gli eventi avversi più comuni, (>5 %) nei pazienti trattati con daptomicina sono stipsi, nausea, dolore nella sede di iniezione, cefalea, ma anche (con frequenza $\leq 3\%$) alterazioni dei valori epatici, prurito, incremento delle concentrazioni ematiche di CPK, infezioni micotiche.

Alla dose di 4mg/kg/die di daptomicina l'innalzamento dei livelli di CPK si è avuto nel 2,8% dei pazienti (15/534) rispetto all'1,8% (10/558) nei gruppi di controllo. Alla dose di 6 mg/kg/die di daptomicina l'innalzamento dei livelli di CPK è stato riportato nel 6,7% dei pazienti (8/120) rispetto a circa l'1% (1/116) nei gruppi di controllo. Questi dati hanno portato alle raccomandazioni riportate in scheda tecnica relative alla necessità di monitorare le CPK all'inizio del trattamento ed almeno settimanalmente durante la terapia.

Viene consigliato un monitoraggio più attento nei pazienti con CPK basale > 5 volte i limiti della normalità e in quelli che presentano più elevato rischio di insorgenza di miopatia (es. pazienti con grave insufficienza renale). E' inoltre fortemente raccomandata, durante il trattamento con daptomicina, la sospensione temporanea dell'assunzione di farmaci associati al rischio di insorgenza di miopatia (ad es. statine, fibrati, ciclosporina), ma anche di farmaci che riducono la filtrazione glomerulare (ad es. FANS e antiCOX₂) in quanto potrebbero causare l'aumento dei livelli plasmatici di daptomicina.

Endocardite infettiva del cuore destro (RIE) da Staphylococcus aureus

E' disponibile uno studio su pazienti batteriemici o con endocardite batterica del cuore destro da *Staphylococcus aureus*. Si tratta di un RCT, multicentrico, in aperto che prevede il confronto tra daptomicina 6 mg/kg/die ev verso vancomicina 1g x 2/die ev oppure penicilline semisintetiche resistenti alle penicillinasi 12 g/die ev (oxacillina, cloxacillina, flucloxacillina) alla dose di 2 g ogni 4 ore a seconda dell'antibiogramma; la durata del trattamento variava a seconda del tipo di infezione.

I 246 pazienti inclusi nello studio sono pazienti adulti (≥ 18 anni), con una o più emocolture positive per la presenza di *S. aureus* nei 2 giorni precedenti l'inizio della terapia in studio. Sono esclusi i pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min e quelli affetti da osteomielite, batteriemia polimicrobica, polmonite. Le diagnosi al baseline, condotte sulla base dei criteri di Duke modificati, sono:

- endocarditi (14,2% nel gruppo daptomicina vs 17,4% nel gruppo di confronto)
- possibili endocarditi (60,8% vs 61,7%)
- infezioni diverse da endocarditi (25 % vs 20,9%).

Lo stafilococco meticillino resistente è stato isolato nel 37,5% (45/120) dei pazienti nel gruppo daptomicina e nel 38,3% (44/115) nel gruppo di confronto. Lo studio è di non-inferiorità con un margine di non inferiorità del -20 % e con una potenza statistica prevista dell'80%. L'endpoint primario è di tipo clinico (successo clinico) valutato al follow-up (42 giorni dopo la fine della terapia); viene inoltre valutata la sicurezza. La durata mediana della terapia è stata di 14 giorni nel gruppo trattato con daptomicina e di 15 giorni del gruppo di confronto. I risultati mostrano una non-inferiorità della daptomicina rispetto al confronto (vancomicina o penicilline semisintetiche resistenti alle penicillinasi) al follow-up.

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. I trattamenti di confronto presentano rispetto a daptomicina un più alto tasso di eventi avversi che portano all'interruzione della terapia (17 vs 8; $p=0,06$), ma la differenza non raggiunge la significatività statistica, tranne che per le disfunzioni renali clinicamente significative (per la maggior parte reversibili) che sono riportate nell'11% dei pazienti in trattamento con daptomicina e nel 26,3% dei pazienti che ricevono terapia standard ($p=0,04$).

Conclusione

I dati attualmente disponibili derivano esclusivamente da studi di non inferiorità; pertanto non si può affermare che la daptomicina sia superiore ai farmaci attualmente in uso per le infezioni della cute e dei tessuti molli causate da Gram+ e nel trattamento dell'endocardite infettiva del cuore destro da *Staphylococcus aureus*. Le evidenze disponibili non sono sufficienti per valutare l'efficacia del farmaco nelle infezioni da enterococchi e nelle infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente, attività che dovrà essere confermata dagli studi clinici in corso. Non vi sono dati relativamente all'impiego del farmaco nei pazienti immunodepressi.

La CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito nel PTR con richiesta motivata personalizzata, nel rigoroso rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate e della posologia raccomandata. Sulla base delle considerazioni riportate e per il suo rapporto rischio-beneficio, l'impiego della daptomicina dovrebbe in ogni caso essere riservato esclusivamente alla terapia mirata di:

- infezioni della cute e dei tessuti molli causate da Gram+
- endocardite infettiva del cuore destro da *Staphylococcus aureus*.

Per entrambe le indicazioni il farmaco dovrà essere impiegato in seconda scelta quando il trattamento standard sia risultato inadeguato.

Bibliografia

1. Cubicin (Daptomicyn) Scientific discussion EMEA 2006
2. Arbeit R.D. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1673 – 1681
3. Fowler V.G. Jr et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355(7):653-65.
4. Martone W.J. et al. Efficacy of daptomycin in complicated skin and skin-structure infections due to methicillin-sensitive and – resistant *Staphylococcus aureus*: results from the CORE registry. *Curr Med Res and Opin* 2006; 22(12):2337-2343.
5. Cubicin (Daptomicina) Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Luglio 2006

Documento approvato nella seduta della CRF del 5 luglio 2007

Revisionato seduta della CRF del 17 aprile 2008