

Programa Educacional de Tygacil (tigeciclina)

**Resultados na mortalidade,
risco de superinfecção e risco
potencial de falta de eficácia
observados em ensaios
clínicos**

Índice da Apresentação

- Descrição das alterações ao Resumo das Características do Medicamento (RCM) Tygacil
- Sumário dos Antecedentes
- Âmbito do Programa Educacional (PE)
- Indicações aprovadas na Europa
- Ensaios clínicos com Tygacil em infeções complicadas da pele e tecidos moles (IcPTM)
- Ensaios clínicos com Tygacil em infeções complicadas intra-abdominais (IcIA)
- Resultados de mortalidade com Tygacil
- Alterações ao RCM de Tygacil
- Informação sobre a utilização *off-label*
- Plano de Gestão do Risco (PGR) de Tygacil

Descrição das alterações ao RCM

A reavaliação da relação benefício-risco submetida à Agência Europeia do Medicamento (EMA) originou alterações ao RCM nas seguintes secções:

- 4.1 Indicações Terapêuticas
- 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização
- Consulte também a secção 4.8 Efeitos indesejáveis para outras informações importantes

Antecedentes 1/2

- Foi observado um desequilíbrio na mortalidade nos ensaios clínicos em IclA e IcPTM, que suportaram o registo inicial de Tygacil (tigeciclina) em 2004. Esta observação manteve-se em estudos posteriores.
- Foi realizada uma meta-análise dos estudos de Fase III em dupla ocultação (com aleatorização 1:1), para mortalidade por todas as causas.
- Posteriormente, foram incluídos numa avaliação formal do benefício-risco 13 ensaios comparativos completos de Fase III/IV (Agosto 2001 - Setembro 2008).
- Em 12 dos 13 ensaios clínicos de Fase III/IV foi observado um aumento numérico na mortalidade por todas as causas, no grupo de Tygacil *versus* o grupo comparador.
- Em Fevereiro de 2010 foi submetido à EMA um dossier sobre o risco-benefício, que foi, posteriormente, atualizado em Outubro de 2010.

Antecedentes 2/2

A EMA completou a revisão do perfil benefício-risco para Tygacil. Em resultado dessa revisão:

- O Resumo das Características do Medicamento foi atualizado (secção 4.1 e 4.4)
- Foi distribuída uma Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (DHCP)
- Este programa educacional está disponível para os profissionais de saúde

Âmbito deste Programa Educacional

Este programa Educacional de Tygacil (tigeciclina) propõe abordar:

- A informação científica que conduziu às alterações do texto de Tygacil aprovadas pela EMA
- Os riscos potenciais de falta de eficácia
- O novo risco identificado de superinfecção
- A atualização às indicações aprovadas na Europa
- A utilização *off-label*

Indicações de Tygacil aprovadas na Europa

O Tygacil está indicado em adultos no tratamento das seguintes infeções:

- Infeções complicadas da pele e tecidos moles, excluindo infeções do pé diabético
- Infeções complicadas intra-abdominais

Tygacil deve ser apenas utilizado em situações onde se sabe ou se suspeita que outras alternativas não são adequadas

Devem ser tidas em consideração as recomendações oficiais referentes ao uso adequado de agentes antibacterianos.

Ensaaios clínicos com Tygacil em IcPTM

- Desenho dos estudos
- Resposta clínica
- Acontecimentos adversos

Ensaio clínico com Tygacil em IcPTM

Estudos de Fase III e IV*

Desenho dos estudos

<i>Tipo de Infecção/ Estudo Nº</i>	<i>Desenho</i>	<i>Comparador</i>	<i>Nº Doentes Tratados Tygacil</i>	<i>Nº Doentes Tratados Comparador</i>
<i>IcPTM</i>			834	813
<i>Fase III 300</i>	DB, aleatorização 1:1	Vanc+AZTR	292	281
<i>Pase III 305</i>	DB, aleatorização 1:1	Vanc+AZTR	274	269
<i>Fase IV 900</i>	OL, aleatorização 1:1	Amp/Sul ou Amox/Clav**	268	263

*população em intenção de tratar modificada

**autorizada a terapêutica adjuvante com vancomicina; DB: dupla ocultação; OL: estudo aberto; Vanc+AZTR: vancomicina+aztreonam; Amp/Sul: ampicilina+sulbactam; Amox/Clav: amoxicilina+ácido clavulânico

Fonte: P McGovern, M Wible, A El-Tahtawy, P Biswas, D Meyer; Poster P302 apresentado no Annual Congress of Society Critical Care Medicine, 2011

Confidencial

Ensaio clínico com a Tygacil em IcPTM

Resposta clínica no “teste de cura” nos estudos principais 300, 305 e 900

Estudo	Tygacil	Comparador	Diferença
300 (CE)	165/199 (82,9%)	163/198 (82,3%)	0,6 (-7,4, 8,6)
300 (c-mITT)	209/277 (75,5%)	200/260 (76,9%)	-1,5 (-9,0, 6,1)
305 (CE)	200/223 (89,7%)	201/213 (94,4%)	-4,7 (-10,2, 0,8)
305 (c-mITT)	220/261 (84,3%)	225/259 (86,9%)	-2,6 (-9,0, 3,8)
900 (CE)	162/209 (77,5%)	152/196 (77,6%)	0,0 (-8,7, 8,6)

300/305 Vancomicina + Aztreonam; 900 Ampicilina/Sulbactam ou Amoxicilina/Ácido clavulânico ± Vancomicina
 CE: população clinicamente avaliável; c-mITT: população em intenção de tratar modificada clinicamente

Ensaio clínico com Tygacil em IcPTM

Acontecimentos adversos em ensaios de Fase III e IV

Acontecimentos adversos mais frequentes nos ensaios clínicos 300, 305 e 900

Acontecimento Adverso	Valor <i>p</i> Global	Tratamento	
		Tygacil <i>n</i> =834 (%)	Comparador <i>n</i> =813 (%)
Acontecimentos adversos emergentes do tratamento à data do “teste de cura”	<0,001***	604 (72,4)	519 (63,8)
<i>Náuseas</i>	<0,001***	313 (37,5)	91 (11,2)
<i>Vómitos</i>	<0,001***	176 (21,1)	37(4,6)
<i>Diarreia</i>	<0,001***	93 (11,2)	46(5,7)
<i>Dispepsia</i>	<0,001***	38 (4,6)	12 (1,5)
<i>Anorexia</i>	<0,001***	25 (3,0)	5 (0,6)
Acontecimentos Adversos que causaram descontinuação	0,905	36 (4,3)	37 (4,6)
<i>Náuseas</i>	0,012*	14 (1,7)	3 (0,4)
<i>Vómitos</i>	0,070	7 (0,8)	1 (0,1)
Acontecimentos Adversos Graves	0,933	78 (9,4)	75 (9,2)
<i>Infeção</i>	0,117	11 (1,3)	4 (0,5)
<i>Sistema cardiovascular</i>	0,134	19 (2,3)	10 (1,2)
<i>Sistema digestivo</i>	1,000	9 (1,1)	8 (1,0)

Estudos 300, 305, 900 (pele). Valor *p* global: Refere-se à informação do nº de indivíduos. Teste Exato de Fisher - valor *p* (teste bilateral). A significância estatística nos níveis 0,05, 0,01 e 0,001 é assinalada por *, **, e ***, respetivamente.

Fonte: Clinical investigation of tigecycline protocol 3074A1-GMA_ISS, Reports; AE5-D-PROT, AE5-S-PROT, AE5-T_TOC-PROT

Ensaio clínico de fase III/IV com Tygacil em IcPTM

Acontecimentos Adversos relevantes

Estudos 300, 305 e 900

Número (%) de doentes com AA de sépsis, choque séptico, choque e paragem cardíaca (AA emergentes do tratamento, AA graves e descontinuação do tratamento)

Acontecimento adverso	Valor p Global	Tratamento	
		Tygacil n=834	Comparador n=813
Sépsis			
AAET até ao “teste de cura”	0,726	5 (0,6)	3 (0,4)
AA graves	1,000	2 (0,2)	1 (0,1)
Descontinuação do tratamento	0,244	0	2 (0,2)
Choque séptico			
AAET até ao “teste de cura”	1,000	2 (0,2)	1 (0,1)
AA graves	0,250	3 (0,4)	0
Descontinuação do tratamento	0,000	0	0
Choque			
AAET até ao “teste de cura”	0,500	2 (0,2)	0
AA graves	0,500	2 (0,2)	0
Descontinuação do tratamento	0,000	0	0
Paragem cardíaca			
AAET até ao “teste de cura”	0,500	2 (0,2)	0
AA graves	0,452	5 (0,6)	2 (0,2)
Descontinuação do tratamento	0,000	0	0

Acontecimentos adversos de sépsis, choque séptico, choque e paragem cardíaca em IcPTM são numericamente superiores no grupo de tratamento com Tygacil e podem ser indicadores de falta de eficácia

Nota: Os AA graves foram determinados pelo investigador com base nas instruções do protocolo; assim nem todos os casos AAET foram designados “graves” (por ex., quando a intervenção médica precoce foi bem sucedida e a hospitalização não foi prolongada)

Abreviaturas: IcPTM=infecções complicadas da pele e tecidos moles; AA=acontecimentos adversos; AAET=acontecimentos adversos emergentes do tratamento. Estudos 300, 305, 900 (pele). Valor p global: Refere-se à informação do nº de indivíduos. Teste Exacto de Fisher - valor p (teste bilateral). A significância estatística nos níveis 0,05, 0,01 e 0,001 é assinalada por *, **, e ***, respectivamente. Fontes: /CLINICAL R&D/CLINICAL PROGRAMMING SAS REPORTS/3074A1 GAR-936/GMA_ISS/Risk Benefit/INTEXT/AE5-T_TOC PROT - 09SEP10 10:41, AE5-S-PROT - 09SEP10 10:41, AE5-D-PROT - 09SEP10 10:41, AE5-DEATH-PROT

Ensaio clínico com Tygacil em IcPTM

Acontecimentos adversos: mortes em ensaios clínicos de fase III e IV

Estudos 300, 305 e 900

<i>Tipo de infecção/ Estudo Nº</i>	<i>Desenho</i>	<i>Comparador</i>	<i>Nº Doentes Tratados Tygacil</i>	<i>Nº Doentes Tratados Comparador</i>	<i>Nº (%) Mortes Tygacil</i>	<i>Nº (%) Mortes Comparador</i>
IcPTM			834	813	12 (1,4)	6 (0,7)
Fase III 300	DB, aleatorização 1:1	Vanc/AZTR	292	281	5 (1,7)	1 (0,4)
Fase III 305	DB, aleatorização 1:1	Vanc/AZTR	274	269	1 (0,4)	0 (0,0)
Fase IV 900	OL, aleatorização 1:1	Amp/Sul ou Amox/Clav*	268	263	6 (2,2)	5 (1,9)

P McGovern, M Wible, A El-Tahtawy, P Biswas, D Meyer; Poster P302 apresentado no Annual Congress of Society Critical Care Medicine, 2011

Acontecimentos adversos com resultado fatal nos estudos em IcPTM: número (%) de doentes

Tratamento

<i>Sistema de órgãos (a) Acontecimentos adversos</i>	<i>Valor p Global</i>	<i>Tygacil n=834</i>	<i>Comparador n=813</i>
Sépsis	0,000	0	0
Choque séptico	1,000	1 (0,1)	0
Choque	0,500	2 (0,2)	0

(a) O total de acontecimentos adversos por sistema de órgãos para o nº de indivíduos não é necessariamente a soma dos acontecimentos adversos individuais uma vez que o mesmo indivíduo pode notificar 2 ou mais acontecimentos adversos no mesmo sistema de órgãos.* Autorizada a terapêutica adjuvante com vancomicina. Abreviaturas: DB: dupla ocultação; OL: estudo aberto; Vanc+AZTR: vancomicina+aztreonam; Amp/Sul: ampicilina+sulbactam; Amox/Clav: amoxicilina+ácido clavulânico. Valor p global: Refere-se à informação do nº de indivíduos. Teste Exato de Fisher - valor p (teste bilateral). Fonte: AE5-DEATH-PROT, Clinical investigation of tigecycline protocol 3074A1-GMA_ISS

Ensaio clínicos com Tygacil em IclA

- Desenho dos estudos
- Resposta clínica
- Acontecimentos adversos

Ensaio clínico com Tygacil em IclA

Estudos de Fase III e IV*

Desenho do estudo

<i>Tipo de infecção/ Estudo Nº</i>	<i>Fase Tipo de estudo</i>	<i>Desenho</i>	<i>Comparador</i>	<i>Nº Doentes Tratados Tygacil</i>	<i>Nº Doentes Tratados Comparador</i>
IclA				1382	1393
301	Fase III, principal	DB, aleatorização 1:1 +	Imipenem/ cilastatina	413	412
306	Fase III, principal	DB, aleatorização 1:1 +	Imipenem/ cilastatina	404	413
316**	Fase III	OL, aleatorização 1:1 +	Imipenem/ cilastatina	97	102
315	Fase IV	OL, aleatorização 1:1 +	Ceftriax + Metronid	232	235
400	Fase IV	OL, aleatorização 1:1 +	Ceftriax + Metronid	236	231

*população em intenção de tratar modificada ** estudo/subestudo não potenciado; requisito regulamentar da China; IclA: Infecções complicadas intra-abdominais; DB: dupla ocultação; OL: estudo aberto; Ceftriax/Metronid,:ceftriaxona/metronidazol.

Fonte: P McGovern, M Wible, A El-Tahtawy, P Biswas, D Meyer; Poster P302 apresentado no Annual Congress of Society Critical Care Medicine, 2011

Ensaio clínico com Tygacil em IclA

Resposta clínica ao “teste de cura” nos estudos de Fase III e IV

Estudo	Tygacil	Comparador	Diferença
301 (ME)	199/247 (80,6%)	210/255 (82,4%)	-1,8 (-9,0, 5,4)
301 (m-mITT)	227/309 (73,5%)	244/312 (78,2%)	-4,7 (-11,0, 2,5)
306 (ME)	242/265 (91,3%)	232/258 (89,9%)	1,4 (-4,0, 6,8)
306 (m-mITT)	279/322 (86,6%)	270/319 (84,6%)	1,9 (-3,7, 7,5)
316 (ME)*	45/ 52 (86,5%)	47/ 48 (97,9%)	-11,4 (-23,5, 0,7)
316 (m-mITT)*	49/ 60 (81,7%)	50/ 55 (90,9%)	-9,2 (-23,4, 4,9)
400 (CE)	133/189 (70,4%)	139/187 (74,3%)	-4,0 (-13,1, 5,1)
315 (CE)	162/198 (81,8%)	150/189 (79,4%)	2,4 (-5,6,10,5)

301/306/316 Imipenem/cilastatina; 400/315 Ceftriaxona + Metronidazole;

*316 estudo não potenciado

ME: população microbiologicamente avaliável; CE: população clinicamente avaliável; m-mITT: população em intenção de tratar modificada microbiologicamente

Ensaio clínicos com Tygacil em IclA

Acontecimentos adversos em ensaios de Fase III e IV

Acontecimentos adversos mais frequentes nos ensaios clínicos 301, 306, 316, 400 e 315

<i>Acontecimento Adverso</i>	<i>Valor p Global</i>	<i>Tratamento</i>	
		<i>Tygacil n=1382</i>	<i>Comparador n=1393</i>
<i>Acontecimentos adversos emergentes do tratamento à data do “teste de cura”</i>	0,013*	1042 (75,4)	992 (71,2)
<i>Náuseas</i>	<0,001***	365 (26,4)	283 (20,3)
<i>Vómitos</i>	<0,001***	266 (19,2)	199 (14,3)
<i>Cicatrização anómala</i>	0,039*	77 (5,6)	54 (3,9)
<i>Leucocitose</i>	<0,001***	69 (5,0)	35 (2,5)
<i>Acontecimentos Adversos que causaram descontinuação</i>	0,054	87 (6,3)	64 (4,6)
<i>Náuseas</i>	0,023*	23 (1,7)	10 (0,7)
<i>Vómitos</i>	0,051	15 (1,1)	6 (0,4)
<i>Pneumonia</i>	0,038*	7 (0,5)	1 (0,1)
<i>Acontecimentos Adversos Graves</i>	0,061	236 (17,1)	201 (14,4)
<i>Metabolismo e Nutrição</i>	0,038*	43 (3,1)	26 (1,9)
<i>Cicatrização anómala</i>	0,012*	35 (2,5)	17 (1,2)
<i>Pneumonia</i>	0,165	16 (1,2)	9 (0,6)

IclA: infeções complicadas intra-abdominais. Estudos 301, 306, 316, 400 e 315. Valor p global: Refere-se à informação do nº de indivíduos. Teste Exato de Fisher - valor p (teste bilateral). A significância estatística nos níveis 0,05, 0,01 e 0,001 é assinalada por *, **, e ***, respetivamente. Fonte: Clinical investigation of tigecycline protocol 3074A1-GMA_ISS, Reports; AE5-D-PROT, AE5-S-PROT, AE5-T-TOC-PROT

Ensaio clínico de fase III/IV com Tygacil em IclA

Acontecimentos Adversos relevantes

Ensaio 301, 306, 316, 400 e 315

Número (%) de doentes com AA de sépsis, choque séptico, choque e paragem cardíaca (AA emergentes do tratamento, AA graves e descontinuação do tratamento)

Acontecimento adverso	Valor p Global	Tratamento	
		Tygacil n=1382	Comparador n=1393
Sépsis			
AAET até ao “teste de cura”	0,023*	23 (1,7)	10 (0,7)
AA graves	0,244	16 (1,2)	10 (0,7)
Descontinuação do tratamento	1,000	4 (0,3)	5 (0,4)
Choque Séptico			
AAET até ao “teste de cura”	0,062	13 (0,9)	5 (0,4)
AA graves	0,048*	12 (0,9)	4 (0,3)
Descontinuação do tratamento	0,123	5 (0,4)	1 (0,1)
Choque			
AAET até ao “teste de cura”	0,069	6 (0,4)	1 (0,1)
AA graves	0,506	5 (0,4)	3 (0,2)
Descontinuação do tratamento	1,000	1 (0,1)	1 (0,1)
Paragem cardíaca			
AAET até ao “teste de cura”	0,373	3 (0,2)	1 (0,1)
AA graves	0,123	5 (0,4)	1 (0,1)
Descontinuação do tratamento	1,000	1 (0,1)	1 (0,1)

Acontecimentos adversos de sépsis, choque séptico, choque e paragem cardíaca em IclPTM são numericamente superiores no grupo de tratamento com Tygacil e podem ser indicadores de falta de eficácia

Nota: Os AA graves foram determinados pelo investigador com base nas instruções do protocolo; assim nem todos os casos AAET foram designados “graves” (por ex., quando a intervenção médica precoce foi bem sucedida e a hospitalização não foi prolongada)

Abreviaturas: IclA=infeções complicadas intra-abdominais; AA=acontecimentos adversos; AAET=acontecimentos adversos emergentes do tratamento. Estudos 301, 306, 315, 400, 316. Valor p global: Refere-se à informação do nº de indivíduos. Teste Exato de Fisher - valor p (teste bilateral). A significância estatística nos níveis 0,05, 0,01 e 0,001 é assinalada por *, **, e ***, respetivamente. Fontes : Clinical investigation of tigecycline protocol 3074A1-GMA_ISS, Report s; AE5-D-PROT, AE5-S-PROT, AE5-T_TOC-PROT

Ensaio clínico com o Tygacil em IclA

Acontecimentos adversos: morte e risco de superinfecção

<i>Tipo de infecção/ Estudo Nº</i>	<i>Tipo de estudo e Fase</i>	<i>Desenho</i>	<i>Comparador</i>	<i>Nº Doentes Tratados Tygacil</i>	<i>Nº Doentes Tratados Comparador</i>	<i>Nº (%) Mortes Tygacil</i>	<i>Nº (%) Mortes Comparador</i>
cIAI				1382	1393	42 (3,0)	31 (2,2)
301	Principal Fase III	DB, aleatorização 1:1 +	Imipenem/ cilastatin	413	412	19 (4,6)	14 (3,4)
306	Principal Fase III	DB, aleatorização 1:1 +	Imipenem/ cilastatin	404	413	7 (1,7)	7 (1,7)
316	Fase III	OL, aleatorização 1:1 +	Imipenem/ cilastatin	97	102	1 (1,0)	0 (0,0)
315	Fase IV	OL, aleatorização 1:1 +	Ceftriax + Metronid	232	235	11 (4,7)	7 (3,0)
400	Fase IV	OL, aleatorização 1:1 +	Ceftriax + Metronid	236	231	4 (1,7)	3 (1,3)

Fonte: P McGovern, M Wible, A El-Tahtawy, P Biswas, D Meyer; Poster P302 apresentado no Annual Congress of Society Critical Care Medicine, 2011

Acontecimentos adversos com resultado fatal nos estudos em IclA: número (%) de doentes

<i>Sistema de órgãos (a) Acontecimentos adversos</i>	<i>Valor p Global</i>	<i>Tratamento</i>	
		<i>Tygacil n=1382</i>	<i>Comparador n=1393</i>
Sépsis	0,224	7 (0,5)	3 (0,2)
Choque Séptico	0,090	9 (0,7)	3 (0,2)
Pneumonia	0,038*	7 (0,5)	1 (0,1)

(a) O total de acontecimentos adversos por sistema de órgãos para o nº de indivíduos não é necessariamente a soma dos acontecimentos adversos individuais uma vez que o mesmo indivíduo pode notificar 2 ou mais acontecimentos adversos no mesmo sistema de órgãos. Abreviaturas: DB: dupla ocultação; OL: estudo aberto; Ceftriax/Metronid.;ceftriaxona/metronidazol. Valor p global: Refere-se à informação do nº de indivíduos. Teste Exato de Fisher - valor *p* (teste bilateral). Fonte: Clinical investigation of tigecycline protocol 3074A1-GMA_ISS, AE5-DEATH-PROT

Resultados de mortalidade com Tygacil

Conhecimento sobre os resultados de mortalidade com Tygacil

- Nos estudos em IclA e IcPTM, que suportaram o registo inicial da Tygacil nos Estados Unidos e na Europa em 2004, já tinha sido observado um desequilíbrio na mortalidade
- O desequilíbrio na mortalidade em doentes tratados com a Tygacil *versus* comparador foi confirmado, à medida que outros estudos foram finalizados
- Foi realizada uma análise conjunta que incluiu todos os estudos de Fase III e Fase IV concluídos
- Foram realizadas análises exploratórias *post-hoc* numa tentativa de caracterizar o aumento da mortalidade e/ou para identificar uma subpopulação em maior risco de falência terapêutica ou mortalidade.

Resultados de mortalidade com Tygacil

Resumo das análises exploratórias *post-hoc*

- Foi realizado um conjunto de análises *post-hoc* globais de estudos com o Tygacil, utilizando um modelo de efeito aleatório
- Foram efetuadas análises de regressão logística e árvore de decisão para identificar potenciais fatores de risco associados a morte
- A população utilizada para a análise foi a população em intenção de tratar modificada (mITT - isto é, os indivíduos que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo.
- A eficácia, os acontecimentos adversos e fatores basais como dados demográficos, dados laboratoriais e patogénios foram examinados como fatores potenciais que poderiam afetar a mortalidade
- Foram utilizados modelos não paramétricos utilizando fracionamento recursivo (árvore de classificação e regressão [CART]) e regressão logística para identificar fatores de risco e explorar a influência de vários fatores preditivos na mortalidade

Resultados de mortalidade com Tygacil vs comparador

Ensaio de Fase III/IV em IcPTM e IcIA incluídos na análise *post-hoc*

<i>Tipo de infecção/ Estudo Nº</i>	<i>Tipo de estudo e Fase</i>	<i>Desenho</i>	<i>Comparador</i>	<i>Nº Doentes Tratados Tygacil</i>	<i>Nº Doentes Tratados Comparador</i>	<i>Nº (%) Mortes Tygacil</i>	<i>Nº (%) Mortes Comparador</i>
IcPTM				834	813	12 (1,4)	6 (0,7)
300	Principal Fase III	DB, aleatorização 1:1	Vanc + AZTR	292	281	5 (1,7)	1 (0,4)
305	Principal Fase III	DB, aleatorização 1:1	Vanc + AZTR	274	269	1 (0,4)	0 (0,0)
900	Fase IV	OL, aleatorização 1:1	Amp/Sul or Amox/Clav*	268	263	6 (2,2)	5 (1,9)
IcIA				1382	1393	42 (3,0)	31 (2,2)
301	Principal Fase III	DB, aleatorização 1:1 +	Imipenem/ cilastatina	413	412	19 (4,6)	14 (3,4)
306	Principal Fase III	DB, aleatorização 1:1 +	Imipenem/ cilastatina	404	413	7 (1,7)	7 (1,7)
316**	Fase III	OL, aleatorização 1:1 +	Imipenem/ cilastatina	97	102	1 (1,0)	0 (0,0)
315	Fase IV	OL, aleatorização 1:1 +	Ceftriax + Metronid	232	235	11 (4,7)	7 (3,0)
400	Fase IV	OL, aleatorização 1:1 +	Ceftriax + Metronid	236	231	4 (1,7)	3 (1,3)

*autorizada a terapêutica adjuvante com vancomicina; *** estudo/subestudo não potenciado; requisito regulamentar da China
 Abreviaturas: DB: dupla ocultação; OL: estudo aberto; Vanc+AZTR: vancomicina+aztreonam; Amp/Sul: ampicilina+sulbactam; Amox/Clav:
 amoxicilina+ácido clavulânico; Ceftriax/Metronid,:ceftriaxona/metronidazol.

Fonte: P McGovern, M Wible, A El-Tahtawy, P Biswas, D Meyer; Poster P302 apresentado no Annual Congress of Society Critical Care Medicine, 2011

Análise dos dados da mortalidade

- As análises não identificaram um fator determinante para o aumento numérico na mortalidade ou uma subpopulação com maior risco de falência ou mortalidade.
 - Não foi identificado nenhum fator basal que explicasse a resposta insuficiente ao Tygacil em doentes com IcPTM e IcIA
- Os acontecimentos adversos de sépsis, choque séptico, choque e paragem cardíaca em IcPTM e IcIA são numericamente superiores no grupo de tratamento com o Tygacil e podem ser um indicador de falta de eficácia.
- O acontecimento adverso pneumonia em IcIA foi numericamente superior com uma maior proporção de mortes nos indivíduos tratados com o Tygacil

Resultados de mortalidade com o Tygacil: risco de superinfecção em IclA

Acontecimentos Adversos de pneumonia em IclA

Pneumonia	Tratamento		
	Valo de p Global	Tygacil n=1382 (%)	Comparador n=1393 (%)
<i>Acontecimentos adversos emergentes do tratamento à data do “teste de cura”</i>	0,075	29 (2,1)	17 (1,2)
<i>Desenvolvimento de pneumonia durante a terapêutica</i>		22/29 (75,9)	10/17 (58,8)
<i>Acontecimentos adversos graves</i>	0,165	16 (1,2)	9 (0,6)
<i>Descontinuação do Tratamento (emergente do tratamento ou não)</i>	0,038*	7 (0,5)	1 (0,1)
<i>Mortes (durante o tratamento ou não)</i>	0,038*	7 (0,5)	1 (0,1)

Abreviaturas: IclA=infeções complicadas intra-abdominais. Estudos 301, 306, 315, 316, e 400 Valor p global: Refere-se à informação do nº de indivíduos. Teste Exato de Fisher - valor p (teste bilateral). A significância estatística nos níveis 0,05, 0,01 e 0,001 é assinalada por *, **, e ***, respetivamente.

Fontes: /CLINICAL R&D/CLINICAL PROGRAMMING SAS REPORTS/3074A1 GAR-936/GMA_ISS/Risk Benefit/INTEXT/ AE5-T_TOC-PROT, AE5-S-PROT, AE5-D-PROT, AE5-DEATH-PROT

Superinfecções

- O desenvolvimento de superinfecções pode ter sido um fator contributivo relevante para um maior risco de mortalidade observado nestes doentes
 - De acordo com a definição de superinfecção aplicada nos ensaios clínicos pelo titular da AIM, a emergência de um novo isolado não presente na cultura microbiológica basal e associado a falência clínica durante a terapêutica, no local de infecção primária, foi considerado um acontecimento adverso
 - No entanto, novas infecções em locais distintos do local inicial (isto é, pneumonia) podem também ser consideradas superinfecção. Assim, a observação de casos de pneumonia podem ser interpretados como superinfecções
- Os doentes que desenvolvem superinfecções, em especial pneumonia nosocomial, parecem estar associados a um resultado inferior. Os doentes devem ser monitorizados de perto para o desenvolvimento de superinfecções. Se, após o início da terapêutica com Tygacil, for identificado um foco de infecção que não seja IcPTM ou IcIA, deve considerar-se a instituição de uma terapêutica antibacteriana alternativa que tenha demonstrado ser eficaz no tratamento do tipo de infecção específica apresentado

Alterações ao RCM de Tygacil

Alterações no RCM 1/2

Secção 4

4. Informações Clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

- Tygacil está indicado em adultos no tratamento das seguintes infeções (ver secções 4.4 e 5.1)
 - Infeções complicadas da pele e tecidos moles, excluindo infeções do pé diabéticos (ver secção 4.4)
 - Infeções complicadas intra-abdominais
- Tygacil deve ser apenas utilizado em situações onde se sabe ou se suspeita que outras alternativas não são adequadas (ver secção 4.4 e 4.8).
- Devem ser tidas em consideração as recomendações oficiais referentes ao uso adequado de agentes antibacterianos.

Alterações no RCM 2/2

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

- Em estudos clínicos em infeções complicadas da pele e tecidos moles, infeções complicadas intra-abdominais, infeções do pé diabético, pneumonia nosocomial e estudos em patogénios resistentes, tem sido observada uma taxa de mortalidade numericamente superior entre os doentes tratados com Tygacil quando comparado com o tratamento comparativo. As causas destas observações permanecem desconhecidas, mas não se pode excluir uma menor eficácia e segurança do que os comparadores do estudo.
- Os doentes que desenvolvem superinfeções, em particular pneumonia nosocomial, parecem estar associados a resultados mais fracos. Os doentes devem ser monitorizados de perto relativamente ao desenvolvimento de superinfeção. Se, após o início da terapêutica com Tygacil for identificado um foco de infeção que não seja infeção complicada da pele e tecidos moles ou infeção complicada intra-abdominal deve ser considerada a instituição de uma terapêutica antibacteriana alternativa que tenha demonstrado ser eficaz no tratamento do tipo específico de infeção(ões) presente.
- Tygacil não está aprovado para outras indicações clínicas além de infeções complicadas da pele e tecidos moles e infeções complicadas intra-abdominais. A utilização de Tygacil em indicações não aprovadas, não é recomendada.

Outra informação relevante no RCM

4.8 Efeitos indesejáveis

- Em ensaios clínicos de Fase 3, acontecimentos adversos graves relacionados com infeção foram mais frequentemente notificados em indivíduos tratados com tigeciclina (6,7 %) vs os comparadores (4,6 %). Foram observadas diferenças significativas na sépsis/choque séptico com tigeciclina (1,5 %) vs os comparadores (0,5 %).
- Em todos os ensaios de Fase 3 e 4 nas infeções complicadas da pele e tecidos moles (IcPTM) e nas infeções complicadas intra-abdominais (IcIA) faleceram 2,3 % (52/2216) dos doentes tratados com tigeciclina e 1,5 % (33/2206) dos doentes tratados com medicamentos comparadores.

Utilização *off-label* de Tygacil

Recomendações da Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (DHPC)

- Tygacil deve ser apenas utilizado em situações onde se sabe ou se suspeita que outras alternativas não são adequadas.
- O Tygacil está aprovado apenas para o tratamento de infecções complicadas da pele e tecidos moles, excluindo infecções do pé diabético, e infecções complicadas intra-abdominais.
- Tem sido registada uma taxa de mortalidade numericamente superior em doentes incluídos em estudos clínicos para indicações aprovadas e não aprovadas, comparativamente aos indivíduos em que foram administrados fármacos comparadores.
- Os doentes que desenvolvem superinfecções, em especial pneumonia nosocomial, parecem estar associados a piores resultados terapêuticos. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para o desenvolvimento de superinfecções e, se clinicamente indicado, devem mudar para um tratamento antibacteriano alternativo.

Informação sobre a utilização *off-label*

De acordo com os resultados* de um estudo europeu de utilização de Tygacil, a análise dos números e características dos doentes tratados para indicações não aprovadas demonstraram que:

- em 2008 foram tratados com tigeciclina um total de 23,714 doentes hospitalizados. Destes, 38,7% foram tratados para indicações aprovadas e 61,4% em *off-label*
- a distribuição de patogénios estratificados pelas indicações aprovadas na Europa entre 2007-2008 foi a seguinte:
 - foram obtidos 938 isolados de doentes com infeções intra-abdominais/abcessos pélvicos e foi encontrada *P. aeruginosa* (organismo intrinsecamente resistente) em 64 isolados (6,8%)
 - 6391 isolados de infeções a partir da pele/tecidos moles e *P. aeruginosa* foi encontrada em 82 isolados (1,3%)
 - outros organismos para os quais a resistência adquirida pode ser um problema (*Acinetobacter sp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*) foram encontrados em 291 isolados (31%) de infeções intra-abdominais/abcessos pélvicos e em 1548 isolados (24%) de infeções a partir da pele/tecidos moles

Tendo em conta estes dados, foi solicitado ao titular da AIM uma atualização do Plano De Gestão do Risco relativamente à utilização *off-label*

Utilização *off-label* de Tygacil

O Tygacil está aprovado apenas para o tratamento de infecções complicadas da pele e tecidos moles, excluindo infecções do pé diabético, e infecções complicadas intra-abdominais. A utilização de Tygacil em indicações não aprovadas não é recomendada.

- os resultados de um grande estudo em doentes com infecções do pé diabético, demonstraram que a tigeciclina foi menos eficaz do que o comparador. Assim, não se recomenda a utilização da tigeciclina nestes doentes

Plano de Gestão do Risco de Tygacil

Plano de Gestão do Risco (PGR) de Tygacil

Atualização

O PGR da tigeciclina foi atualizado de modo a incluir:

- Melhoria na monitorização dos acontecimentos, incluindo superinfecções
- A potencial falta de eficácia
- A potencial utilização *off-label*

Tal como descrito no PGR, foram colocadas em prática as seguintes acções:

- Uma Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde sobre as alterações ao RCM
- Um programa educacional para informar os profissionais de saúde sobre os resultados de mortalidade com o Tygacil
- Um plano de publicação médica para comunicar o aumento na mortalidade por todas as causas notificado em doentes envolvidos nos ensaios clínicos nas indicações aprovadas e não aprovadas
- Uma melhoria na monitorização de superinfecções em todos os ensaios clínicos
- Um estudo de segurança pós-autorização (PASS) num número de locais seleccionados na Europa, com o objetivo de descrever como é prescrito Tygacil, monitorizar as superinfecções e o resultado do tratamento
- Um estudo de farmacovigilância global (Tigecycline Evaluation Surveillance Trial - T.E.S.T) para monitorizar as alterações no padrão das resistências microbianas

Avaliação da eficácia das medidas de minimização de risco

O titular da AIM planeia realizar um programa para avaliar a implementação das medidas de minimização do risco.

- O objetivo deste programa é avaliar a eficácia das medidas de minimização do risco através de monitorização contínua da utilização do medicamento nas indicações aprovadas e em *off-label*, e a ocorrência de uma potencial falta de eficácia e superinfecção entre os doentes expostos ao Tygacil.
- O titular da AIM compromete-se a estabelecer um estudo prospetivo de utilização do fármaco (estudo de segurança pós-autorização) para caracterizar o padrão de utilização de Tygacil na União Europeia e monitorizar os riscos potenciais de falta de eficácia e superinfecção, identificados no PGR.

Contactos

Este programa educacional foi aprovado para distribuição pela Agência Europeia do Medicamento e pelo Infarmed I.P.

Contactos para notificação

O titular da AIM gostaria de relembrar os profissionais de saúde da sua responsabilidade e participação na farmacovigilância ativa. Se tiver conhecimento de quaisquer reações adversas suspeitas associadas à utilização de Tygacil (incluindo qualquer falta de eficácia, superinfecções e acontecimentos com resultados fatais) notifique esses acontecimentos o mais rapidamente possível à Pfizer Portugal e de acordo com o sistema nacional de notificação espontânea.

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53
1749-004 Lisboa
Telefone: 21 798 71 40
Fax: 21 798 73 97
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Laboratórios Pfizer, Lda.
Unidade de Farmacovigilância
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Telefone: 21 423 55 23
Fax: 21 421 89 67
E-mail: FarmacovigilanciaPortugal@pfizer.com

A versão impressa do material educacional de Tygacil (tigeciclina) está disponível a pedido

Caso necessite de informações adicionais, contacte a Unidade de Informação Médica dos Laboratórios Pfizer, através da *mailbox* Portugal.uim@pfizer.com.

FIM