

Position paper italiano relativo ad utilizzo di SIRTURO® (Bedaquilina) in pazienti affetti da Tuberculosis multi-resistente complessa

Lia D'Ambrosio^{1*}, Marina Tadolini^{2*}, Fabio Franzetti³, Fabrizio Palmieri⁴, Emanuele Pontali⁵, Saverio De Lorenzo⁶, Luigi Ruffo Codecasa⁷, Antonio Di Biagio⁸, Lanfranco Fattorini⁹, Enrico Tortoli¹⁰, Roberto Cauda¹¹, Massimo Galli³, Paola Francesca Castellotti⁷, Rosella Centis¹, Maurizio Ferrarese⁷, Daniela Maria Cirillo¹⁰, Giovanni Battista Migliori¹, Enrico Girardi⁴, Andrea Gori¹²

*equally contributed

Affiliazioni

1. Centro di Collaborazione OMS per la Tuberculosis e le malattie respiratorie, Fondazione S. Maugeri, Istituto di Cura a carattere Scientifico, Tradate, Varese
2. U.O. di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Bologna
3. Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale L. Sacco, Università degli Studi di Milano, Milano
4. U.O.C. Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani – IRCCS, Roma.
5. S.C. Malattie Infettive – E.O. Ospedali Galliera, Genova
6. Dipartimento di Pneumotisiologia, AOVV Sondalo, Ospedale E. Morelli, Sondalo
7. Centro Regionale di Riferimento per la Tuberculosis, Istituto Villa Marelli-Az. Osp. Niguarda Ca' Granda Milano
8. Clinica Malattie Infettive, IRCCS A.O.U. San Martino-IST, Genova
9. Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma
10. Istituto Scientifico San Raffaele IRCCS, Milano
11. Istituto di Clinica delle Malattie Infettive Università Cattolica, Roma
12. Divisione Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale San Gerardo, Università di Milano- Bicocca, Monza

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni Battista Migliori, Centro di Collaborazione OMS per la Tuberculosis e le malattie respiratorie,
Fondazione S. Maugeri, Istituto di Cura a carattere Scientifico, via Roncaccio 16, 21049 Tradate, Italia.

Email: giovannibattista.migliori@fsm.it

Sommario

| | |
|---|--------|
| Riassunto | pag 3 |
| Introduzione | pag 4 |
| Metodologia..... | pag 5 |
| Caratteristiche del farmaco..... | pag 6 |
| Caratteristiche del test di sensibilità al farmaco e problematiche organizzative..... | pag 10 |
| Procedura di prescrizione del farmaco..... | pag 11 |
| Raccomandazioni..... | pag 12 |
| Problemi aperti e priorità di ricerca..... | pag 16 |
| Bibliografia..... | pag 17 |
| Ringraziamenti..... | pag 21 |

Allegati

| | |
|---|--------|
| Tabella 1: Farmaci antitubercolari suddivisi per gruppo/ linea di utilizzo come da classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità..... | pag 22 |
| Tabella 2: Studio C208: analisi della mortalità nei gruppi di trattamento con o senza Bedaquilina | pag 24 |
| Tabella 3: Scheda di monitoraggio: programmi di controllo dei pazienti in trattamento... .. | pag 25 |
| Tabella 4: Caratteristiche ideali dei Centri di Riferimento per la gestione della MDR/XDR-TB..... | pag 26 |
| Annesso 1: Consenso informato al trattamento con SIRTURO® (bedaquilina)..... | pag 27 |

Riassunto

La tubercolosi multi-resistente (MDR-TB, definita come forma resistente ad almeno isoniazide e rifampicina) ed estensivamente resistente (XDR-TB, definita come MDR con resistenza anche ai fluorochinoloni e agli iniettabili di seconda linea- amikacina, kanamicina e capreomicina) rappresenta un problema clinico importante ed una sfida per il controllo/eliminazione della malattia.

Il trattamento dei casi di MDR-TB e XDR-TB è lungo, costoso ed espone ad un alto rischio di tossicità, a fronte di risultati modesti.

La bedaquilina, nuovo farmaco antitubercolare, recentemente reso disponibile per la terapia dei casi MDR/XDR, rappresenta una risorsa importante per i clinici.

Il presente documento rappresenta l'adattamento alla realtà italiana delle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) sull'utilizzo di bedaquilina, redatto da parte di un gruppo di medici e ricercatori italiani con esperienza internazionale nella gestione dei pazienti con MDR-TB.

Il documento descrive le caratteristiche del farmaco e del relativo test di sensibilità, riassume le raccomandazioni sul suo utilizzo, delinea le modalità prescrittive, raccomanda il percorso di follow-up clinico e propone un documento di consenso informato necessario per la prescrizione di bedaquilina.

Introduzione

La tubercolosi multi-resistente (MDR-TB, definita come forma resistente ad almeno isoniazide e rifampicina) ed estensivamente resistente (XDR-TB, definita come MDR con resistenza anche ai fluorochinoloni e agli iniettabili di seconda linea- amikacina, kanamicina e capreomicina) rappresentano un problema clinico importante ed una sfida per il controllo e per l'eliminazione della malattia. [1-4].

Globalmente, si stima che il 3,5% dei nuovi casi di TB ed il 20,5% dei casi precedentemente trattati siano costituiti da forme MDR-TB. Questo si traduce in un numero stimato di 480.000 nuovi casi di MDR-TB nel 2013, secondo l'ultimo rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) [1]. Nel 2013, se tutti i casi di TB notificati fossero stati sottoposti a test di resistenza ai farmaci, si stima che sarebbero stati identificati circa 300.000 casi di MDR-TB, oltre la metà dei quali in India, Cina e Russia. I dati mostrano in realtà che nello stesso anno sono stati diagnosticati e notificati solo 136.000 dei 300.000 (45%) casi stimati. In media si stima che circa il 9% dei pazienti con MDR-TB alberghi un ceppo XDR-TB.

Nel 2013 un totale di 97.000 pazienti con MDR-TB ha intrapreso un trattamento di seconda linea, con un aumento di tre volte del numero di pazienti trattati rispetto al 2009. Tuttavia, un numero pari ad almeno 39.000 pazienti risulta ancora in attesa di trattamento.

Dei 76.400 casi di MDR-TB stimati in Europa nel 2012, ne sono stati identificati meno della metà (solo il 43,7%). Sono stati, inoltre, rilevati 339 casi di XDR-TB, pari al 9,1% tra i casi di MDR-TB.

L'Europa dell'Est, insieme ai paesi asiatici, registra i maggiori livelli di MDR-TB al mondo. La prevalenza di MDR tra i casi di TB in Europa ammontava nel 2012 al 15% tra i nuovi casi e al 47,1% tra i casi già trattati. Nella Regione WHO Euro, le proporzioni più alte di MDR-TB tra i nuovi casi sono in Bielorussia (35,2% nel 2013), Kazakistan (25,2% nel 2013), Kirghizistan (26,4% nel 2011), Moldavia (23,7% nel 2012), Russia (19,3% nel 2012), ed Uzbekistan (23,3% nel 2011), mentre tra i casi precedentemente trattati le proporzioni di MDR-TB sono il 54,5% in Bielorussia (nel 2013), il 55,0% in Kazakistan (nel 2012), il 55,1% in Kirghizistan (nel 2013), il 62,3% in Moldavia (nel 2012), il 56,0% in Tagikistan (nel 2012) ed il 62,0% in Uzbekistan (nel 2011). In Italia i casi MDR-TB notificati nel 2013 sono stati pari a 78, di cui 7 XDR-TB, con un trend negli ultimi anni sostanzialmente stabile [5].

Il fenomeno della crescente immigrazione dall'ex Unione Sovietica e da altri paesi crea i presupposti per l'aumento della circolazione dei ceppi MDR/XDR-TB anche in Italia. Il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità (Laboratorio Sopranazionale di Riferimento (SRL) di Roma) coordina, con il SRL di Milano, una rete di 30 laboratori in 19 regioni d'Italia [6]. Attraverso

tale rete è stato possibile accertare che in Italia la TB multi-resistente è presente in modo importante ed è correlata soprattutto all'immigrazione di pazienti provenienti da paesi ad alta prevalenza di MDR-TB [6].

Il trattamento dei casi di MDR/XDR-TB è lungo [7], costoso [8,9] ed espone ad un alto rischio di tossicità, a fronte di risultati modesti. Mentre nei casi MDR il successo terapeutico non supera generalmente il 50%, nei casi XDR con resistenza a tutti i farmaci di Gruppo 4 la percentuale trattata con successo è inferiore al 20% [2,3] Per la classificazione dei farmaci antitubercolari vedi Tabella 1.

La possibilità di guarigione del paziente spesso dipende dalla disponibilità di un quarto farmaco attivo, secondo le raccomandazioni WHO. In questa prospettiva la disponibilità di nuovi farmaci antitubercolari, tra cui la bedaquilina, rappresenta un'importante risorsa terapeutica.

Il WHO raccomanda un utilizzo razionale dei nuovi farmaci, che sia idealmente il risultato del consenso di un gruppo qualificato di esperti. Esistono strumenti a supporto dei clinici per una corretta gestione dei casi difficili e per una adeguata prevenzione delle resistenze. A tal proposito si sottolinea l'utilità dell'European Respiratory Society (ERS)/WHO TB Consilium (www.tbconsilium.org), una piattaforma elettronica multilingue ad uso gratuito, che permette al medico di sottoporre quesiti su casi clinici di TB di difficile gestione, sia adulti che pediatrici, ricevendo entro 2 giorni la risposta qualificata di 2 esperti internazionali scelti tra un pool di esperti con diverse competenze, ulteriormente consolidata da un terzo esperto. [10-12]. La piattaforma è già utilizzata come strumento indipendente per valutare il regime più indicato in casi MDR o XDR-TB e per garantire l'utilizzo razionale di un altro nuovo farmaco, il delamanid [13].

Scopo del presente documento è fornire uno strumento agile di orientamento, rivolto a clinici, operatori di sanità pubblica ed istituzioni, contenente la descrizione del farmaco (bedaquilina), degli ambiti diagnostici e clinici in cui utilizzarlo e le raccomandazioni cliniche di un gruppo di esperti adattate alla realtà italiana.

Metodologia

Il documento è stato redatto da un gruppo di esperti italiani, con specifica e documentata esperienza nazionale ed internazionale nella prevenzione, diagnosi e terapia della MDR-TB. L'ambito di competenza degli esperti copre le diverse discipline coinvolte (malattie infettive, medicina respiratoria e tisiologia, microbiologia e sanità pubblica) e le diverse realtà geografiche ed operative.

Ogni esperto ha compilato una specifica dichiarazione relativa ad eventuali conflitti di interesse (vedi sezione ringraziamenti).

Durante l'incontro iniziale il gruppo di esperti ha esaminato le evidenze esistenti sulla bedaquilina, le raccomandazioni esistenti sul suo utilizzo pubblicate da agenzie nazionali ed internazionali e gli aspetti normativi per il suo impiego in Italia. Sono stati inoltre discussi gli aspetti principali relativi all'organizzazione della prevenzione, della diagnosi e della cura della TB nei sistemi sanitari regionali in Italia. Il gruppo di esperti ha raggiunto un consenso sugli argomenti principali da chiarire per garantire un utilizzo idoneo della bedaquilina in Italia. Le raccomandazioni sono state approvate mediante consenso formale. Un report delle raccomandazioni è stato redatto da una persona designata (LDA), ed è stato inviato ai membri del gruppo per commenti e modifiche. Sulla base del primo giro di commenti il documento è stato redatto nel formato attuale e rimandato ai membri del gruppo per commenti. Il processo è stato ripetuto per cinque volte, fino all'approvazione finale all'unanimità da parte del gruppo di esperti.

Il documento finale è stato inviato ufficialmente ai rappresentanti delle società scientifiche italiane (vedi Annesso per dettagli) e al Ministero della Salute per revisione esterna. Dopo un ulteriore giro di revisione il documento è stato approvato nella sua versione finale.

Il gruppo di lavoro auspica di pubblicare il presente documento in modo che sia accessibile sia in italiano sia in inglese e che sia possibile creare un corso di formazione *online* per i medici prescrittori.

Inoltre il gruppo auspica sia possibile disegnare un percorso di monitoraggio di efficacia e tollerabilità della bedaquilina in collaborazione con l'AIFA, con la possibilità di revisione periodica dei dati.

Caratteristiche del farmaco

Molecola e meccanismo d'azione: La bedaquilina è una diarilchinolina il cui meccanismo d'azione si basa sull'inibizione della ATP sintetasi micobatterica. In particolare, la bedaquilina si lega al residuo aminoacidico 61 della subunità C causando una ridotta capacità riproduttiva del micobatterio e poi la sua morte. La concentrazione inibitoria 50% per la ATP sintetasi micobatterica è 20.000 volte inferiore a quella per l'ATP sintetasi umana. La selettività della bedaquilina è probabilmente dovuta ad una singola differenza aminoacidica al sito di legame della subunità C (alanina in posizione 63 per i micobatteri e metionina nell'uomo) [14].

Attività antibatterica: numerosi studi *in vitro* e su modelli murini hanno dimostrato che la bedaquilina ha una forte attività nei confronti dei micobatteri [15-17]. L'effetto della bedaquilina durante la prima settimana di trattamento è solamente batteriostatico; infatti, in questa prima fase di esposizione alla bedaquilina, i micobatteri riducono il loro consumo di ATP e rimodulano le vie di produzione di ATP. Successivamente, dopo circa 5-7 giorni inizia l'attività battericida di bedaquilina [18-20].

La monoterapia con bedaquilina ha dimostrato un'attività battericida superiore a quella di ogni altro farmaco anti-tubercolare impiegato da solo; inoltre, si è rivelata più attiva della maggior parte delle combinazioni a due farmaci [15,21]. Il suo effetto è dose-dipendente [22,23].

Farmacocinetica: la bedaquilina ha un'emivita prolungata al termine del trattamento di circa 50-60 giorni a causa di un accumulo intracellulare e di una lenta eliminazione [23]. Questa sua caratteristica fornisce al farmaco anche un potenziale per un impiego in modo intermittente. Uno studio ha in effetti dimostrato che bedaquilina, somministrata una volta oppure cinque volte alla settimana, manteneva la stessa attività battericida purché la dose complessiva settimanale fosse la stessa [17]. L'emivita di eliminazione terminale media della bedaquilina e del metabolita attivo N-monodesmetile (M2) è di circa 5,5 mesi; di conseguenza la sospensione della bedaquilina deve precedere di almeno 5 mesi la sospensione degli altri farmaci antitubercolari al fine di ridurre il rischio di resistenza acquisita [24].

I risultati di diversi studi di fase 1 confermano la presenza di una farmacocinetica lineare e l'incremento dell'esposizione a bedaquilina di due volte quando il farmaco è assunto con il cibo.

Interazioni farmacologiche: numerosi studi hanno valutato le interazioni della bedaquilina con altri farmaci.

I riscontri principali sono stati i seguenti:

- una riduzione dell'esposizione a bedaquilina del 50% se somministrata insieme alla rifampicina (attraverso un meccanismo di induzione del CYP3A4);
- un incremento dell'esposizione a bedaquilina del 22% quando viene somministrata con lopinavir/ritonavir (con raccomandazione di cautela nell'uso concomitante dei due farmaci);
- nessun effetto sull'esposizione a nevirapina quando è co-somministrata con la bedaquilina;
- l'assenza di interazioni significative con efavirenz e possibilità dell'uso combinato, in base a dati su volontari sani [25,26];
- l'assenza di dati sufficienti per quanto riguarda l'uso di darunavir, atazanavir, etravirina, rilpivirina, elvitegravir e maraviroc. Il sito specializzato e costantemente aggiornato dell'Università di Liverpool <http://www.hiv-druginteractions.org/> suggerisce di non co-somministrarli con bedaquilina, ma – in questi casi – il clinico curante può comunque scegliere di usare bedaquilina valutando il rapporto rischio/beneficio per il singolo paziente ed eventualmente monitorando i livelli ematici dei farmaci impiegati;
- con gli inibitori della proteasi associati a ritonavir è possibile un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bedaquilina: si consiglia cautela nell'utilizzo (solo in assenza di alternative valide). E'

raccomandato uno stretto monitoraggio elettrocardiografico e della funzionalità epatica, in particolare se bedaquilina è co-somministrata con atazanavir/ritonavir (per le note alterazioni elettrocardiografiche di atazanavir) [27,28];

- non sono prevedibili o non sono note interazioni significative che possano impedire la co-somministrazione con emtricitabina, lamivudina, tenofovir, zidovudina, dolutegravir, raltegravir.

Risultati dei primi studi clinici: gli studi sull'effetto battericida precoce di bedaquilina sono stati condotti in pazienti affetti da TB polmonare sensibile a tutti i farmaci, con esame microscopico dell'espettorato positivo, che non erano mai stati trattati in precedenza. Tali studi hanno dimostrato un effetto battericida precoce con inizio ritardato simile a quello di rifampicina ed isoniazide [29], un aumento dell'attività di bedaquilina se co-somministrata con pirazinamide [30] ed un *trend* lineare nell'effetto per dose che ha permesso di individuare la dose più alta compatibile con un adeguato livello di sicurezza [31].

I primi dati di efficacia clinica derivano da due studi di fase II. Nel primo studio (condotto in due fasi) 47 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo (n=24) o bedaquilina (n=23) alla posologia di 400 mg al giorno per 2 settimane, seguiti da 200 mg tre volte alla settimana per altre 6 settimane (8 settimane in totale). Bedaquilina o placebo sono stati aggiunti ad un regime ottimizzato (OBR, *Optimised Background Regimen*) contenente 5 farmaci attivi per il trattamento di MDR-TB secondo le indicazioni WHO. Nel gruppo che ha ricevuto bedaquilina si è osservata una proporzione di negativizzazione colturale significativamente superiore rispetto al controllo (placebo; 48% vs. 9%; hazard ratio 11,8; 95% CI 2,3-61,3; p = 0,003) già al termine delle 8 settimane di trattamento [32,33]. Il tempo di conversione del 50% delle colture è stato di 78 giorni nel gruppo bedaquilina e di 129 giorni nel gruppo di controllo (placebo). Nel gruppo bedaquilina un numero inferiore di pazienti ha presentato una nuova resistenza acquisita ai farmaci di accompagnamento rispetto al gruppo placebo, segno di un verosimile effetto protettivo di bedaquilina rispetto all'acquisizione di resistenze aggiuntive per i ceppi MDR e XDR [33].

In un secondo studio sono stati coinvolti 160 pazienti con una nuova diagnosi di MDR-TB con esame microscopico dell'espettorato positivo. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere OBR più placebo per 24 settimane, oppure OBR più bedaquilina alla posologia di 400 mg al giorno per 2 settimane, seguite da 200 mg tre volte alla settimana per le altre 22 settimane [34]. Nel gruppo bedaquilina la negativizzazione colturale alla fine delle 24 settimane di trattamento è stata osservata nel 79% dei casi rispetto al 58% del controllo (*hazard ratio* 2,44; 95% CI 1,57-3,80; p<0,001) e tale differenza si è mantenuta a 120 settimane (62% versus 44%; p=0,04). Questo dato si riflette anche nei tassi di guarigione a 120 settimane, pari al 58% nel gruppo bedaquilina e al 32% nel controllo (p=0,003) [34]. La mediana dei tempi di negativizzazione colturale nel gruppo bedaquilina si è ridotta da 125 giorni a soli 83 giorni. Anche in questo studio nel

gruppo bedaquilina un numero inferiore di pazienti ha presentato una nuova resistenza acquisita ai farmaci di accompagnamento.

Il profilo di tollerabilità complessivo di entrambi gli studi di fase II era simile nei due gruppi di trattamento; solamente la nausea era riportata più frequentemente nel gruppo bedaquilina [32,33]. Anche il profilo di sicurezza degli esami di laboratorio non differiva significativamente tra i due gruppi di studio [32].

Tuttavia, in entrambi gli studi di fase II, è stato osservato un incremento medio della lunghezza corretta del tratto QT (QTcF) nelle coorti trattate con bedaquilina. Già all'ottava settimana è stata evidenziata una differenza significativa nell'incremento del QTcF tra i due gruppi (1 msec vs 10,8 msec; $p < 0.05$) e alla 24^a settimana l'incremento del QTcF è arrivato a 15,4 msec nel gruppo bedaquilina rispetto a 3,3 msec nel gruppo di controllo ($p < 0,001$) [34]. Dopo la fine dell'assunzione del farmaco al termine dello studio, il QTcF si è gradualmente normalizzato ed alla 60^a settimana era paragonabile a quello del gruppo di controllo[34].

Il problema della sicurezza della bedaquilina relativa all'allungamento del tratto QT era ben chiaro sin dalle prime fasi di sviluppo del farmaco, trattandosi di un'aril-amino-chinolina ed al tempo stesso essendone prevista la co-somministrazione con farmaci antitubercolari noti per il loro effetto nel prolungare il tratto QT (p.es. fluorochinoloni, clofazimina) o con farmaci utilizzati nel trattamento di possibili comorbidità (p.es. meflochina – aminochinolico impiegato per trattamento della malaria). Tuttavia in nessun caso l'allungamento del tratto QT osservato negli studi si è dimostrato sintomatico, anche se un controllo ravvicinato delle alterazioni del tratto QT è fortemente raccomandato quando bedaquilina è utilizzata in associazione con altri farmaci che possano dare disturbi della conduzione atrio-ventricolare, in particolare nel trattamento concomitante con clofazimina.

Un altro aspetto relativo alla sicurezza della bedaquilina è emerso dall'analisi della mortalità nelle coorti trattate col farmaco. Infatti, un totale di 10 decessi (12,7%) si è osservato tra i pazienti che erano inclusi nel gruppo trattato con bedaquilina contro solo due decessi (2,5%) nel gruppo placebo ($p=0,02$). L'attenta analisi delle cause di morte mostrava però che tutti i decessi nel primo gruppo tranne uno si erano verificati dopo la fine del trattamento con bedaquilina con una mediana di 49,1 settimane dopo la fine del trattamento (intervallo: 12,3-130,1 settimane) e nessuno dei decessi pareva correlato a bedaquilina [34]. La maggior parte dei decessi era diretta conseguenza della malattia tubercolare trattata in quel momento o chiaramente correlata ad un'altra condizione concomitante o ad un evento acuto (Tabella 2). Nessuno di questi soggetti aveva presentato un significativo incremento del tratto QT in qualsiasi momento del periodo di osservazione. La differenza nella mortalità è stata interpretata dagli autori come una differenza "casuale" e attribuita ad una mortalità nel gruppo placebo al di sotto dell'atteso [34]. L'osservazione meriterà comunque una futura rivalutazione alla luce dei risultati di studi su casistiche più estese.

Caratteristiche del test di sensibilità al farmaco e problematiche organizzative

Problematiche di laboratorio relative al test

L'uso della bedaquilina nei casi di tubercolosi MDR-TB (MDR con resistenza ai chinolonici ma non agli iniettabili o viceversa) e XDR richiede che il profilo di resistenza agli antitubercolari del ceppo isolato sia caratterizzato adeguatamente per evitare di non utilizzare farmaci potenzialmente efficaci o mantenere nel regime terapeutico farmaci inutili, con il rischio di non proteggere adeguatamente la nuova molecola.

I test di sensibilità agli antitubercolari sono test complessi e difficilmente standardizzabili per la cinetica di replicazione e le condizioni di crescita dei micobatteri tubercolari, per la solubilità e le modalità di attivazione dei farmaci. L'antibiogramma eseguito in coltura liquida (MGIT 960) rappresenta il *gold standard* per saggiare la sensibilità degli antitubercolari di prima e seconda linea (Tabella 1). Studi eseguiti a livello dei Laboratori Sovranazionali di riferimento hanno però dimostrato che la concordanza tra test eseguiti nei vari laboratori è bassa per alcuni farmaci tra cui l'etambutolo, la streptomina e la pirazinamide. Per alcuni farmaci, tra cui la rifampicina e la pirazinamide, si ritiene che i test molecolari che identificano le mutazioni associate a resistenza al farmaco siano più sensibili rispetto all'antibiogramma fenotipico nell'identificare i pazienti a rischio di fallimento terapeutico.

Per la maggior parte degli antitubercolari di gruppo quarto e quinto non esistono ancora *break-point* definiti (Tabella 1). I test di sensibilità vengono eseguiti in terreno solido o liquido secondo protocolli non validati e anche in laboratori di riferimento la loro riproducibilità è insoddisfacente.

Proprio per la mancanza di standardizzazione si raccomanda di eseguire i test di sensibilità agli antitubercolari di seconda linea e/o ai farmaci del gruppo quarto e quinto solo in centri di riferimento regionali o nazionali che eseguano un alto numero di test all'anno.

E' consigliabile saggiare la sensibilità a bedaquilina all'inizio del trattamento per disporre di un valore di base rispetto al quale confrontare la sensibilità a due e sei mesi di terapia e ogni qualvolta si sospetti una mancata risposta al trattamento.

Problematiche organizzative relative al test

Il saggio della sensibilità alla bedaquilina non è al momento disponibile in commercio e deve essere eseguito solo in laboratori di provata esperienza. Il test è attualmente basato sulla determinazione della Minimum Inhibitory Concentration (MIC) come suggerito dalle linee guida del WHO e dalla casa produttrice del farmaco [35]. I terreni, una volta preparati, scadono rapidamente, motivo per cui è raccomandata la centralizzazione presso i laboratori sovranazionali di riferimento

Disponibilità del test in Italia

Secondo i parametri suggeriti dal WHO le sedi italiane in cui è possibile effettuare il test di sensibilità alla bedaquilina sono i due laboratori Sovranazionali di Riferimento (SRL) in Italia riconosciuti dal WHO:

- il SRL di Milano - Istituto Scientifico San Raffaele, che ha come responsabile la dott. D. M. Cirillo (e-mail: cirillo.daniela@hsr.it), che ha partecipato alla validazione del test ed è sin da ora in grado di eseguirlo.
- il SRL di Roma - ISS, il cui responsabile è il dott L. Fattorini (e-mail: lanfrancofattorini@iss.it) ove il test sarà disponibile nel prossimo futuro rispetto alla stesura del presente documento.

Per l'esecuzione del test si consiglia pertanto di utilizzare la sede geograficamente più vicina.

Il saggio può essere richiesto contattando telefonicamente o per *email* il personale di laboratorio, in modo da accordarsi per la spedizione del ceppo. E' possibile richiedere solo il test di sensibilità alla bedaquilina nel caso un antibiogramma allargato ai farmaci rilevanti sia già stato eseguito.

Si ricorda che, poiché l'uso della clofazimina nel regime terapeutico potrebbe indurre resistenza alla bedaquilina, il suo utilizzo deve essere segnalato al laboratorio. Nel caso non fosse disponibile la coltura, il campione biologico può essere inviato direttamente per coltura e test di sensibilità.

Attualmente non sono disponibili test molecolari validati per individuare mutazioni correlate alla resistenza alla bedaquilina. Sono state indicate come potenzialmente correlate alla resistenza le mutazioni nei geni Rv0678 e atpE che potrebbero essere indotte dal trattamento con clofazimina [36,37].

Il SRL di Milano esegue la ricerca delle mutazioni nei geni sovracitati in associazione al test fenotipico mediante sequenziamento dell'intero genoma.

Procedura di prescrizione del farmaco

- Con determina del 4 settembre 2014 (GU n. n.215 del 16-9-2014) l'AIFA ha disposto la rimborsabilità per Sirturo (bedaquilina). Il farmaco bedaquilina è soggetto a prescrizione medica limitativa da parte di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo, pneumologo (classe H RNRL). Ogni Regione deve individuare i Centri prescrittori ai fini della prescrizione a carico del SSN e comunicarli all'AIFA.
- La Direzione Sanitaria del Centro prescrittore deve a sua volta comunicare all'AIFA i nominativi dei medici abilitati alla prescrizione di bedaquilina. Il medico abilitato alla prescrizione deve registrarsi

all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>. La prescrizione di questo farmaco è consentita ai soli medici appartenenti a strutture ospedaliere e sanitarie territoriali espressamente autorizzate dalla Regione di rispettiva pertinenza, in quanto il farmaco deve essere stato precedentemente inserito nel prontuario terapeutico regionale/provinciale.

- Una volta completata la registrazione il medico può accedere al medesimo sito AIFA per la compilazione della scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento (www.agenziadelfarmaco.it/registri). E' sempre necessario indicare nella scheda AIFA la ASL di residenza del paziente.
- Al termine della compilazione il medico riceve la scheda per la richiesta del farmaco con un codice univoco per quel paziente. Tale scheda deve essere consegnata alla propria Farmacia, la quale può quindi procedere all'acquisto.
- Una volta acquistato e ricevuto il farmaco si può procedere alla dispensazione ed alla sua somministrazione, previa informazione del paziente e sottoscrizione del consenso informato al trattamento.
- Il medico prescrittore dovrà completare la scheda AIFA nella sezione 'Rivalutazione' al termine della 24^a settimana di trattamento e/o nella sezione 'fine trattamento' al termine dello stesso (fine ciclo o termine anticipato).
- Secondo le indicazioni WHO, al fine di proteggere sia l'individuo che la comunità, va raccomandato l'accesso gratuito alla bedaquilina per i pazienti per cui esista un'indicazione razionale al suo utilizzo, e a condizione che siano garantiti al paziente anche gli altri farmaci della terapia di seconda linea, fino a completamento del trattamento.

Raccomandazioni

Indicazioni

In base alle evidenze disponibili ed in accordo con le raccomandazioni WHO, il gruppo di esperti suggerisce che la bedaquilina venga utilizzata in pazienti con MDR e XDR-TB, in aggiunta al miglior regime possibile (OBR) con farmaci di seconda linea disegnato seguendo le raccomandazioni WHO, quando:

- non sia possibile instaurare (per intolleranza o indisponibilità) un trattamento basato sull'associazione di pirazinamide più 4 farmaci di seconda linea efficaci, come raccomandato da WHO;
- l'antibiogramma dimostri resistenza ai fluorochinolonici e/o agli antitubercolari iniettabili di seconda linea in aggiunta alla multi-resistenza (resistenza a isoniazide e rifampicina), cioè nei casi pre-XDR o XDR.

- vi siano disponibili almeno 3 farmaci, oltre bedaquilina, ritenuti efficaci (tra cui va annoverato il linezolid, se non precedentemente utilizzato) oppure più di 3 farmaci, in caso di efficacia non dimostrata;

Nelle indicazioni va compreso anche il possibile impiego nelle forme extra-polmonari, pur nell'attuale assenza di chiare evidenze di efficacia.

Avvertenze:

- divieto assoluto di aggiungere solo bedaquilina ad un regime che fallisce, per il rischio di trattamento in monoterapia e sviluppo di resistenze;
- cautela nell'utilizzo di bedaquilina in pazienti con infezione da HIV e con altre comorbidità (es. diabete, cirrosi epatica, insufficienza renale con clearance della creatinina < 30 ml/min) o in pazienti alcolisti o tossicodipendenti, in assenza di evidenza specifica. Durante la terapia con bedaquilina deve essere evitata l'assunzione di bevande alcoliche (vino, birra, superalcolici);
- Il farmaco non ha attualmente indicazione registrata in gravidanza e in età pediatrica (0- 14 anni) e non può pertanto essere prescritto via scheda AIFA e non è rimborsato. Se necessario in questi gruppi, l'uso del farmaco andrà appositamente autorizzato e procurato per altre vie (uso compassionevole, acquisto non rimborsato, studio clinico controllato, etc);
- cautela assoluta nell'utilizzo combinato con delamanid fino a disponibilità di evidenza adeguata;
- cautela nell'impiego in associazione ad altri farmaci (del regime anti-tubercolare o prescritti per comorbidità) che presentino potenziali effetti di allungamento del QT (per esempio clofazimina). L'effetto additivo del prolungamento dell'intervallo QT è proporzionale al numero di medicinali che prolungano l'intervallo QT usati nello schema posologico. Nell'eventualità in cui sia necessaria la somministrazione concomitante di tali medicinali, o sia presente un'alterazione elettrolitica (ipokaliemia, ipocalcemia o ipomagnesiemia) o ipotiroidismo, si raccomanda un più stretto monitoraggio clinico (vedi sotto).

Monitoraggio

Prima dell'uso di bedaquilina sono necessari:

- valutazione tassativa di ECG basale (per controindicazione all'uso di bedaquilina in caso di allungamento del tempo QT corretto per la frequenza > 450 ms);
- valutazione degli elettrolitici serici (Na⁺, K⁺, Ca⁺, Mg⁺⁺), della funzionalità epatica (bilirubina, transaminasi, fosfatasi alcalina e/o gamma GT) e di amilasi e TSH;

- test di gravidanza, ove indicato
- valutazione dell'esistenza di altre controindicazioni all'utilizzo del farmaco (es. precedenti allergici);
- offerta, come in tutti i casi di TB , del test HIV
- firma del consenso informato da parte del paziente, relativo all'impiego di tale farmaco (Annesso 1)

Durante l'utilizzo di bedaquilina è necessario (Tabella 3):

- monitoraggio clinico (mensile) e gestione delle comorbidità (in particolar modo cardiache ed epatiche);
- monitoraggio regolare dell'intervallo QT –(eseguire ECG al basale e ad almeno 2, 12 e 24 settimane dall'inizio e successivamente con frequenza almeno mensile per tutta la durata di assunzione) e di eventuale insorgenza di eventi aritmici.
- Il monitoraggio dell'ECG dovrà essere più frequente in presenza di:
 - associazione con medicinali con rischio noto di prolungamento del QT
 - prolungamento QT (>480 msec o aumento >60 msec rispetto al basale)
 - altri fattori di rischio (anamnesi positiva per cardiopatia, aritmie, ipotiroidismo, ecc.)
- nei pazienti con prolungamento QT (>480 msec o aumento >60 msec vs basale) o con insorgenza di eventi aritmici al termine del trattamento con BDQ il monitoraggio deve essere esteso oltre la 24^a settimana fino alla normalizzazione dell'intervallo QT.
- monitoraggio degli elettrolitici serici (Na, K, Ca, Mg) e della funzionalità epatica (mensile) [38]
- Il trattamento con bedaquilina deve essere interrotto se il paziente sviluppa:
 - Aritmia ventricolare clinicamente significativa
 - Intervallo QTcF > 500 ms (confermato dalla ripetizione dell'elettrocardiogramma).

Al fine di assicurare un utilizzo appropriato della bedaquilina, il gruppo di esperti raccomanda inoltre:

- il supporto da parte di un organismo indipendente di esperti per l'utilizzo razionale del farmaco (es. l' ERS/WHO TB Consilium);
- l'utilizzo di bedaquilina solo in **centri specializzati** con adeguata esperienza nel trattamento di casi MDR/XDR-TB, che si appoggino ad un laboratorio che partecipi al controllo di qualità WHO, e che dispongano di procedure standardizzate per l'importazione e l'approvvigionamento dei farmaci di accompagnamento. Pur essendo responsabilità delle Regioni individuare ed autorizzare i centri prescrittori di bedaquilina, si riportano nella Tabella 4 le caratteristiche ideali per individuare tali centri specializzati ;

- la prescrizione del farmaco al massimo per 6 mesi alla dose raccomandata (400 mg/die per le prime 2 settimane e poi 200 mg tre volte la settimana per le rimanenti 22 settimane). In caso di trattamenti complessivi più prolungati, va prevista un'interruzione anticipata della bedaquilina (nell'ordine di almeno 5 mesi) rispetto agli altri farmaci anti-TB, in considerazione della prolungata emivita di eliminazione terminale;
- la realizzazione di un registro nazionale dei pazienti trattati con bedaquilina, presso il Ministero della Salute/ISS, come richiesto dallo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): questo documento va inviato anche al Ministero della Salute, in quanto al punto 2.15 della piattaforma WHO per la raccolta dati "WHO global TB data collection system"[39] si richiede di notificare elettronicamente il numero dei pazienti trattati con bedaquilina;
- l'attivazione di un percorso speciale di segnalazione degli effetti collaterali e di farmacovigilanza attiva, con analisi periodica dei risultati a livello nazionale, in collaborazione con AIFA;
- l'esecuzione di antibiogramma per la determinazione della resistenza a bedaquilina mediante determinazione della MIC, in assenza di un test commerciale;
- l'esecuzione di antibiogramma per la resistenza agli altri farmaci antitubercolari, come da raccomandazioni WHO;
- la consultazione di un esperto in HIV/AIDS, in caso di soggetti co-infetti con HIV;
- un'attenta consulenza, al basale e in corso di terapia, volta a individuare e gestire al meglio gli eventuali fattori di ridotta aderenza al trattamento;
- un'adeguata modalità di supervisione dell'aderenza, quale il metodo del "pill-count"(conteggio pillole) con frequenza mensile o più ravvicinata, se ritenuta più opportuna, in base alla aderenza attesa al trattamento;
- la somministrazione di bedaquilina, e possibilmente di tutto il regime anti-MDR-TB, mediante una strategia "direttamente osservata" (DOT), specie in soggetti con attesa possibile ridotta aderenza ed in contesti peculiari (quali istituti penitenziari, centri accoglienza stranieri, servizi per tossicodipendenze, comunità terapeutiche, etc).

Problemi aperti e priorità di ricerca

Il Gruppo di esperti, in attesa dei risultati degli studi internazionali in fase III e dell'integrazione con le informazioni derivanti dall'analisi dei dati italiani su tollerabilità ed efficacia di bedaquilina (con particolare attenzione alle eventuali cause di morte), suggerisce le seguenti priorità di ricerca:

- sviluppo di un test di sensibilità validato e di un percorso nazionale e regionale per l'accesso a tale test nei laboratori di riferimento;
- potenziamento di studi e raccolta dati relativi alla tollerabilità di bedaquilina (tipo, frequenza, severità degli effetti collaterali e mortalità con causa di morte), comprensivi della raccolta prospettica delle variazioni del tratto QT in corso del trattamento con bedaquilina (espresse come entità, frequenza e presenza di fattori concomitanti, anche genetici);
- avvio di studi di efficacia e tollerabilità in specifici sottogruppi di pazienti per cui i dati risultino particolarmente limitati o assenti (pazienti in età pediatrica, pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale, alcolisti e tossicodipendenti, anziani, donne in gravidanza, diabetici, pazienti con MDR-TB extrapolmonare);
- avvio di studi di farmacocinetica/farmacodinamica (ed eventuali approfondimenti farmacogenomici) nei gruppi di pazienti sopracitati, con particolare riferimento alle interazioni farmacologiche con farmaci esistenti e con i nuovi farmaci antitubercolari ed antivirali (inibitori della integrasi, analoghi non nucleosidici della trascrittasi inversa e inibitori della proteasi anche in associazione con ritonavir o cobicistat);
- avvio di studi sullo sviluppo di resistenza a bedaquilina ed altri farmaci anche in combinazione (p.es. con clofazimina)
- identificazione di combinazioni ottimali di farmaci da utilizzare e della possibilità di sviluppare nuovi regimi nonché della dose ideale di bedaquilina e della durata del trattamento;
- analisi dell'accettabilità da parte dei pazienti;
- avvio di studi di valutazione economica (costo-efficacia).

Bibliografia

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Document WHO/HTM/TB/2014.08 Geneva: World Health Organization, 2014.
2. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, Hollm-Delgado MG, Keshavjee S, DeRiemer K, Centis R, D'Ambrosio L, Lange CG, Bauer M, Menzies D; Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J*. 2013 Jul;42(1):156-68.
3. Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, Hollm-Delgado MG, Palmero D, Pérez-Guzmán C, Vargas MH, D'Ambrosio L, Spanevello A, Bauer M, Chan ED, Schaaf HS, Keshavjee S, Holtz TH, Menzies D; Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013 Jul;42(1):169-79.
4. Lonnoth K, Migliori G.B, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J* 2015 Apr;45(4):928-52.
5. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2015.
6. Fattorini L, Mustazzolu A, Piccaro G, Pardini M, Filippini P, Giannoni F, Migliori GB, Sotgiu G, Borroni E, Cirillo DM; Italian Multicentre Study on Resistance to Antituberculosis Drugs Group. Drug-resistant tuberculosis among foreign-born persons in Italy. *Eur Respir J*. 2012;40:497-500.
7. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, Blanc L, Caminero JA, Daley CL, Duncombe C, Fitzpatrick C, Gebhard A, Getahun H, Henkens M, Holtz TH, Keravec J, Keshavjee S, Khan AJ, Kulier R, Leimane V, Lienhardt C, Lu C, Mariandyshev A, Migliori GB, Mirzayev F, Mitnick CD, Nunn P, Nwagboniwe G, Oxlade O, Palmero D, Pavlinac P, Quelapio MI, Raviglione MC, Rich ML, Royce S, Rüsç-Gerdes S, Salakaia A, Sarin R, Sculier D, Varaine F, Vitoria M, Walson JL, Wares F, Weyer K, White RA, Zignol M. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J*. 2011;38(3):516-28.
8. Diel R, Rutz S, Castell S, Schaberg T. Tuberculosis: cost of illness in Germany. *Eur Respir J* 2012 40:1, 143-151.
9. Diel R, Vandeputte J, de Vries G, Stillo J, Wanlin M, Nienhaus A. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *Eur Respir J* 2014 43:2, 554-565.

10. Blasi F, Dara M, van der Werf MJ, Migliori GB. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO Consilium. *Eur Respir J*. 2013 Mar;41(3):491-4.
11. D'Ambrosio L, Tadolini M, Dupasquier S, Tiberi S, Centis R, Dara M, Blasi F, Migliori GB. ERS/WHO Tuberculosis Consilium: reporting of the initial 10 cases. *Eur Respir J*. 2014 Jan;43(1):286-9.
12. D'Ambrosio L, Tadolini M, Centis R, Duarte R, Sotgiu G, Aliberti S, Dara M, Migliori GB. Supporting clinical management of the difficult-to-treat TB cases: the ERS-WHO TB Consilium. *Int J Infect Dis*. 32(2015);156-160.
13. Esposito S, D'Ambrosio L, Tadolini M, Schaaf HS, Caminero Luna J, Marais B, Centis R, Dara M, Matteelli A, Blasi F, Migliori GB. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. *Eur Respir J*. 2014 Sep;44(3):811-5.
14. Haagsma, A.C., R. Abdillahi-Ibrahim, M.J. Wagner, et al. Selectivity of TMC207 towards mycobacterial ATP synthase compared with that towards the eukaryotic homologue. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009. 53(3): p. 1290-2.
15. Andries, K., T. Gevers, and N. Lounis, Bactericidal potencies of new regimens are not predictive of their sterilizing potencies in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010. 54(11): p. 4540-4.
16. Lounis, N., N. Veziris, A. Chauffour, et al., Combinations of R207910 with drugs used to treat multidrug-resistant tuberculosis have the potential to shorten treatment duration. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006. 50(11): p. 3543-7.
17. Veziris, N., M. Ibrahim, N. Lounis, et al., A once-weekly R207910-containing regimen exceeds activity of the standard daily regimen in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 179(1): p. 75-9.
18. Koul, A., N. Dendouga, K. Vergauwen, et al., Diarylquinolines target subunit c of mycobacterial ATP synthase. *Nat Chem Biol*, 2007. 3(6): p. 323-4.
19. Dhillon, J., K. Andries, P.P. Phillips, et al., Bactericidal activity of the diarylquinoline TMC207 against *Mycobacterium tuberculosis* outside and within cells. *Tuberculosis (Edinb)*, 2010. 90(5): p. 301-5.
20. Lounis, N., T. Gevers, J. Van Den Berg, et al., Impact of the interaction of R207910 with rifampin on the treatment of tuberculosis studied in the mouse model. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008. 52(10): p. 3568-72.

21. Ibrahim, M., K. Andries, N. Lounis, et al., Synergistic activity of R207910 combined with pyrazinamide against murine tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007. 51(3): p. 1011-5.
22. Wallis, R.S., W. Jakubiec, M. Mitton-Fry, et al., Rapid evaluation in whole blood culture of regimens for XDR-TB containing PNU-100480 (sutezolid), TMC207, PA-824, SQ109, and pyrazinamide. *PLoS One*, 2012. 7(1): p. e30479.
23. Rouan, M.C., N. Lounis, T. Gevers, et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of TMC207 and its N-desmethyl metabolite in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012. 56(3): p. 1444-51.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC Guidelines for the Use and Safety Monitoring of Bedaquiline Fumavate (Sirturo) for the treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *MMWR* 2013;62 (45);906.
25. Dooley KE, Park JG, Swindells S, Allen R, Haas DW, Cramer Y, Aweeka F, Wiggins I, Gupta A, Lizak P, Qasba S, van Heeswijk R, Flexner C; ACTG 5267 Study Team. Safety, tolerability, and pharmacokinetic interactions of the antituberculous agent TMC207 (bedaquiline) with efavirenz in healthy volunteers: AIDS Clinical Trials Group Study A5267. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Apr 15;59(5):455-62.
26. Haxaire, M. Phase 2 open-label trial of TMC207 in an MDR-TB treatment regimen. in 42nd Union World Conference on Lung Health. 2011. Lille, France.
27. van Heeswijk RP, Dannemann B, Hoetelmans RM. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Sep;69(9):2310-8.
28. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 13, 2014. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Adult and AdolescentGL.pdf>. Last access June 16, 2015.
29. Rustomjee, R., A.H. Diacon, J. Allen, et al., Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008. 52(8): p. 2831-5.
30. Diacon, A.H., R. Dawson, F. von Groote-Bidlingmaier, et al., 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet*, 2012. 380(9846): p. 986-93.

31. Diacon, A.H., R. Dawson, F. Von Groote-Bidlingmaier, et al., Randomized dose-ranging study of the 14-day early bactericidal activity of bedaquiline (TMC207) in patients with sputum microscopy smear-positive pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013. 57(5): p. 2199-203.
32. Diacon, A.H., A. Pym, M. Grobusch, et al., The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 2009. 360(23): p. 2397-405.
33. Diacon, A.H., P.R. Donald, A. Pym, et al., Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012. 56(6): p. 3271-6.
34. Diacon, A.H., A. Pym, M.P. Grobusch, et al., Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*, 2014. 371(8): p. 723-32.
35. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2013.6. Geneva, World Health Organization 2013.
36. Hartkoorn R C, Uplekar S and Cole S T. Cross-resistance between CFZ and BDQ through upregulation of MmpL5 in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(5): 2979- 2981.
37. Andries K, Vilellas C, Coeck N et al. Acquired resistance of Mycobacterium tuberculosis to bedaquiline. *PLoS One*. 2014, 9(7), e102135.
38. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Document WHO/HTM/TB/2014.11. Geneva, World Health Organization 2014.
39. World Health Organization. The WHO global TB data collection system. Available at: <https://extranet.who.int/tme/>. Last access June 16, 2015.
40. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Healthcare system factors influencing treatment results of MDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2014.

Ringraziamenti

- Il presente documento è stato reso possibile grazie ad un unrestricted grant di Janssen che ha permesso la riunione iniziale

- I seguenti membri del gruppo di esperti hanno partecipato a spese proprie ed in modo indipendente alle attività del gruppo di lavoro: LDA, GBM, MT, ET, SD, FP, LF, RC, ADB
- Si ringraziano le seguenti società scientifiche che hanno ufficialmente approvato il documento e che provvederanno a divulgarlo mediante le rispettive riviste e/o siti internet: AIPO (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri), AMCLI (Associazione Microbiologi Clinici Italiani -Gruppo di Lavoro Micobatteri), SIMeR (Società Italiana di Medicina Respiratoria), SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), SIMSPE (Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria), ed i seguenti colleghi che hanno partecipato al processo di revisione del documento: Dr Sergio Babudieri, Dr Sergio Carbonara (SIMSPE); Prof. Carlo Mereu, Prof. Francesco Blasi, Prof. Luca Richeldi (SIMeR), Dr Clerici (AMCLI).

Allegati

Tabella 1: Farmaci antitubercolari suddivisi per gruppo/ linea di utilizzo (1^a linea /gruppo 1- e 2^a linea /gruppi 2-5), come da classificazione dell'Organizzazione Mondiale della sanità. Nella tabella sono indicati, per ogni farmaco, i test di sensibilità disponibili (antibiogramma) e le relative concentrazioni critiche.

| Farmaci suddivisi per gruppo | Farmaco | Disponibilità di antibiogramma (test di sensibilità) | Concentrazioni critiche (µg/ml) | | | |
|------------------------------|---------------|---|---------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| | | | Löwenstein -Jensen | Middlebro ok 7H10 | Middlebro ok 7H11 | MGIT960 |
| <u>Gruppo 1</u> | | | | | | |
| Farmaci orali di prima linea | Isoniazide | Solido, liquido | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,1 |
| | Rifampicina | Solido, liquido | 40,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| | Etambutolo | Solido, liquido | 2,0 | 5,0 | 7,5 | 5,0 |
| | Pirazinamide | Liquido | - | - | - | 100,0 |
| <u>Gruppo 2</u> | | | | | | |
| Farmaci iniettabili | Streptomicina | Solido, liquido | 4,0 | 2,0 | 2,0 | 1,0 |
| | Kanamicina | Solido, liquido | 30,0 | 5,0 | 6,0 | 2,5 |
| | Amicacina | Solido, liquido | 30,0 | 4,0 | - | 1,0 |
| | Capreomicina | Solido, liquido | 40,0 | 4,0 | - | 2,5 |

| | | | | | | |
|---|---------------------------------|-----------------|------|---------|------|---------|
| <u>Gruppo 3</u> Fluorochinoloni | Ofloxacina | Solido, liquido | 4,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| | Levofloxacina | Solido, liquido | - | 1,0 | - | 1,5 |
| | Moxifloxacina | Solido, liquido | - | 0,5/2,0 | - | 0,5/2,0 |
| | Gatifloxacina | Solido | - | 1,0 | - | - |
| <u>Gruppo 4</u> Farmaci batteriostatici orali di seconda linea | Etionamide | Solido, liquido | 40.0 | 5,0 | 10,0 | 5,0 |
| | Protionamide | Solido, liquido | 40.0 | - | - | 2,5 |
| | Cicloserina | Solido | 30.0 | - | - | - |
| | Acido paraminosalicilico | Solido, liquido | 1.0 | 2,0 | 8,0 | 4,0 |
| <u>Gruppo 5</u> Farmaci con attività antitubercolare non completamente definite (non raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per uso routinario nei pazienti con tubercolosi multifarmaco-resistente) | Clofazimina | Liquido | - | - | - | - |
| | Amoxicillina/ acido clavulanico | No | - | - | - | - |
| | Claritromicina | No | - | - | - | - |
| | Linezolid | Liquido | - | - | - | 1,0 |

Tabella 2: Studio C208: analisi della mortalità nei gruppi di trattamento con o senza Bedaquilina (BDQ).

OBR: Optimised Background Regimen (Regime ottimizzato secondo le raccomandazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità)

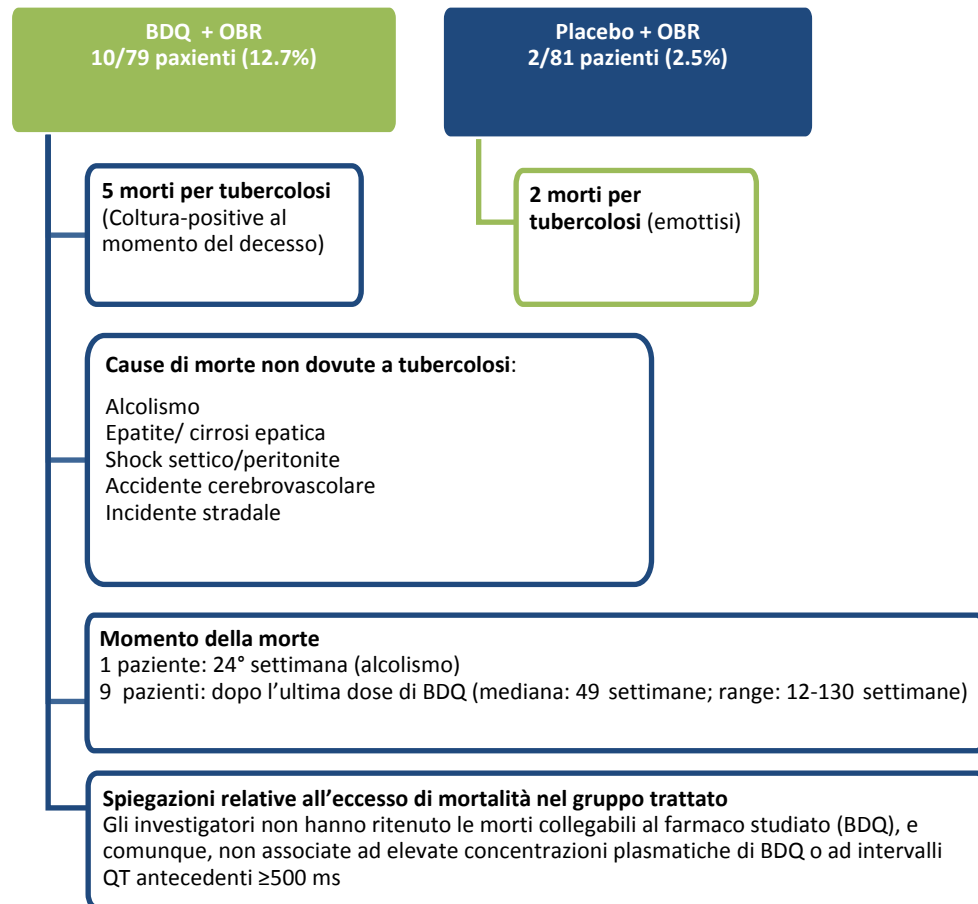


Tabella 3: Scheda di monitoraggio: programma dei controlli dei pazienti in trattamento

| | baseline | 1 ^a settimana | 2 ^a settimana | 4 ^a settimana | 8 ^a settimana | 12 ^a settimana | 16 ^a settimana | 20 ^a settimana | 24 ^a settimana |
|-----------------------------------|----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Visita di controllo | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Esami ematochimici ¹ | x | - | x | x | x | x | x | x | x |
| Esami microbiologici ² | x | - | - | x | x | x | x | x | x |
| Elettrocardiogramma | x | x* | x | x* | x* | x | x* | x* | x |

¹ esami che includano almeno: emocromo, GOT/GPT/GGT, bilirubina, fosfatasi alcalina, elettroliti (Na+, K+, Ca++ e Mg++), TSH e amilasi (solo al *baseline*)

² esame escreato o altro secondo necessità (urine, feci, ecc.)

* controlli ravvicinati in pazienti a rischio (cardiopatici, anamnesi positiva per prolungamento tratto QTc, ipotiroidismo, bradiaritmia, torsione di punta) e/o che assumono farmaci che possono prolungare il tratto QTc (in particolare, fluorochinoloni, clofazimina e delamanid). Nei pazienti con prolungamento QT (>480 ms o aumento >60 ms vs basale) o con insorgenza di eventi aritmici al termine del trattamento con bedaquilina il monitoraggio deve essere esteso oltre la 24a settimana fino alla normalizzazione dell'intervallo QT.

Tabella 4: Caratteristiche ideali dei Centri di Riferimento per la gestione della TB MDR-XDR

I centri autorizzati devono possedere i requisiti assistenziali, organizzativi e strutturali necessari per garantire nei pazienti con MDR-TB un successo terapeutico (70% nei nuovi casi) ed un numero contenuto di pazienti persi al follow-up. I centri sono identificati presso unità operative operanti in strutture pubbliche, con esperienza consolidata di cura della TB, con personale medico e infermieristico dedicato a tempo pieno.

1. I centri devono possedere adeguate competenze, documentata esperienza e una congrua numerosità dei casi diagnosticati e trattati secondo i seguenti criteri:
 - a. Adozione formale di linee guida/protocolli per il trattamento della TB MDR secondo le raccomandazioni del WHO.
 - b. Appropriatelyzza della diagnosi microbiologica di TB polmonare: effettuare la coltura in almeno il 95% dei casi notificati di TB polmonare e verificare che la diagnosi sia confermata con coltura nel 65% dei casi;
 - c. Numerosità dei casi trattati ed esito del trattamento (documentato) in linea con i dati di letteratura (40).
2. I centri devono utilizzare un laboratorio di riferimento che garantisca elevati standard diagnostici, organizzativi e di sicurezza e partecipi a controlli di qualità esterni
3. Il centro deve garantire la disponibilità e l'approvvigionamento continuo (file F) dei farmaci antitubercolari di seconda linea.
4. Il centro deve idealmente garantire ai pazienti con MDR/XDR-TB sospetta/accertata l'isolamento respiratorio in stanze a pressione negativa

Annesso 1: Consenso informato del paziente al trattamento con SIRTURO® (bedaquilina)

CONSENSO informato al trattamento con SIRTURO® (bedaquilina)

Il/la sottoscritto/a _____

nato/a a _____ il _____

e residente in _____

Via _____

dichiara di essere stato informato/a dal Dr.

dell'U.O.....

- di essere affetto da tubercolosi polmonare multiresistente ai farmaci (MDR) e di non poter assumere per resistenza/intolleranza alcuni dei farmaci antitubercolari, per cui non è possibile raggiungere nello schema terapeutico il numero minimo di farmaci efficaci per la cura;

-della necessità di utilizzare un nuovo farmaco denominato Sirturo® (il cui principio attivo è bedaquilina) come parte di un appropriato regime antitubercolare di associazione al fine di completare un trattamento efficace per la particolare forma di tubercolosi da cui sono affetto come documentato dai dati di letteratura internazionale.

Sono stato informato che il farmaco Sirturo® (bedaquilina) è un medicinale approvato e sottoposto a sorveglianza dall'Agencia Europea dei Medicinali per la cura della tubercolosi polmonare multiresistente ai farmaci (MDR) e dall'Agencia Italiana del Farmaco (determina pubblicata in G.U. Repubblica Italiana, Serie generale numero 215 del 16.09.2014).

Sono stato altresì informato che ai fini della prescrizione a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) i centri prescrittori dovranno compilare una scheda raccolta dati nominativa informatizzata di arruolamento sul sito istituzionale dell'Agencia Italiana del Farmaco accessibile solo con autorizzazione.

Come tutti i medicinali, anche questo può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino; i più comuni sono nausea, mal di testa, sensazione di capogiro, dolore alle articolazioni, diarrea, aumento degli enzimi del fegato (dimostrato dagli esami del sangue), anomalia nella lettura dell'elettrocardiogramma chiamata "prolungamento del QT".

Nello studio registrativo Janssen C208 durato 120 settimane, in cui bedaquilina è stata somministrata per 24 settimane in associazione con un regime di base, si sono verificati più decessi nel gruppo in trattamento con bedaquilina rispetto al gruppo trattato con placebo. La differenza nel numero di decessi non ha una spiegazione. Non sono state trovate prove di una relazione causale con il trattamento con bedaquilina.

Il/la sottoscritto/a dichiara di aver ottenuto le informazioni sui possibili effetti indesiderati e di aver compreso chiaramente che la limitata esperienza nell'uso di bedaquilina in pazienti con tubercolosi polmonare multiresistente ai farmaci (MDR) non consente di escludere il verificarsi di effetti indesiderati

non ancora riportati in letteratura; per questo motivo il farmaco è sottoposto a monitoraggio addizionale dall'Agenzia Europea dei Medicinali.

Bedaquilina deve essere assunta con un pasto leggero o a stomaco pieno. Durante la terapia con bedaquilina deve essere evitata l'assunzione di bevande alcoliche (vino, birra, superalcolici). Se dovesse manifestarsi dolore addominale, colorazione giallastra della cute o delle mucose, palpitazioni, dolore toracico, sensazione di perdita della coscienza o un qualsiasi altro effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo modulo, devo rivolgermi ai medici dell'U.O.....(tel.) o al più vicino Pronto Soccorso mostrando copia del foglio illustrativo di bedaquilina che mi è stato letto e consegnato.

Per qualsiasi domanda mi posso rivolgere al Dr. o al Dr. dell'U.O..... (tel.....).

Il/la sottoscritto/a, avendo compreso quanto riportato in questo consenso informato, accetta di sottoporsi al trattamento proposto con Sirturo® (bedaquilina) alla dose di 400 mg (4 compresse da 100 mg) una volta al giorno per due settimane e poi alla dose di 200 mg (2 compresse da 100 mg) tre volte la settimana dalla terza alla ventiquattresima settimana. Accetto inoltre di sottopormi ai controlli periodici dell'elettrocardiogramma e degli esami ematici, oltre a quelli di routine, necessari per il trattamento con bedaquilina.

Nota: per i minori di 14 anni è richiesta la firma dei genitori

Data e luogo.....

Nome e cognome del/la paziente in stampatello

.....

Firma del/la paziente

.....

Nome e cognome del medico in stampatello

.....

Firma del medico

.....