

Scheda di valutazione del farmaco



Ceftobiprolo

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco
della Regione Emilia-Romagna**

Doc PTR n. 260

*Maggio 2015
Recepito con determina n. 6751 del 29/05/2015*

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Ceftobipolo

Indicazioni registrate	<p>è indicato negli adulti per il trattamento delle seguenti infezioni:</p> <ul style="list-style-type: none">• Polmonite acquisita in ospedale (HAP) esclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica (ventilator-associated pneumonia, VAP)• Polmonite acquisita in comunità (CAP). <p>Si devono considerare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.</p>
Posologia	La dose raccomandata è di 500 mg somministrati ogni 8 ore tramite un'iniezione endovenosa della durata di 2 ore.
ATC	J01DI01
Classe di rimborsabilità e regime di fornitura	H OSP (medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile)
Procedura registrazione	Procedura decentralizzata. RMS: UK
Confezioni disponibili e prezzo	10 fl da 500 mg, 536 € prezzo <i>ex factory</i> (IVA esclusa) GU n. 237 del 11/10/2014

Decisione della Commissione

Il ceftobipolo è inserito in PTR per il trattamento delle CAP in pazienti ospedalizzati o delle HAP, solo dopo fallimento di una precedente terapia antibiotica empirica. La prescrizione deve avvenire mediante la compilazione di una Richiesta Motivata Personalizzata su consulenza dell'infettivologo. La CRF inoltre chiede alle commissioni di Area Vasta di monitorare l'uso di questo farmaco e di dare riscontro semestrale dell'impiego nel setting ospedaliero.

Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

Contesto clinico e attuale standard di cura

La polmonite acquisita in comunità (CAP) è una infezione acuta del parenchima polmonare potenzialmente grave acquisita sul territorio. I principali algoritmi utilizzati per orientare la decisione rispetto alla ospedalizzazione del paziente ed al suo ricovero in terapia intensiva (UTI), sono lo Pneumonia Severity Index (PSI) o PORT score, che è quello meglio studiato e validato, ma il più complesso da utilizzare, ed il CURB-65, maggiormente diffuso nella pratica clinica.

Le Linee Guida [ATS/IDSA 2007] raccomandano di utilizzare per la terapia empirica nei pazienti con CAP ospedalizzati, ma non ricoverati in UTI, un antibiotico beta-lattamico associato ad un macrolide oppure un fluorochinolone in monoterapia.

In caso di infezione da MRSA è raccomandata l'aggiunta di vancomicina o linezolid.

Le più recenti LG [BTS 2009] e le linee guida pubblicate dal NICE a dicembre 2014 [NICE 2014] ribadiscono l'utilità della duplice terapia con amoxicillina o in generale un beta lattamico associato ad un macrolide; per le CAP di gravità elevata raccomandano l'associazione di un ma-

crolide ad un beta lattamico stabile alle β -lattamasi.

La polmonite nosocomiale (HAP) è invece una infezione polmonare acuta acquisita in ambito ospedaliero che si manifesta dopo almeno 48 ore dal ricovero e che non era in fase di incubazione al momento del ricovero stesso. La polmonite da ventilazione assistita (VAP) è una infezione polmonare acuta che si sviluppa dopo almeno 48-72 ore dall'intubazione oro-tracheale.

Le Linee Guida [ATS/IDSA 2005] nei pazienti con HAP/VAP senza fattori di rischio per patogeni multiresistenti, raccomandano di utilizzare ceftriaxone o un fluorochinolone o ampicillina/sulbactam. In caso di patogeni multiresistenti si raccomanda invece una combinazione di una cefalosporina (cefepime/ceftazidima) o un antibiotico carbapenemico ad attività antipseudomonas (meropenem) o piperacillina/tazobactam associato ad un fluorochinolone con attività antipseudomonas (ciprofloxacina/levofloxacina) o in caso di infezione da MRSA l'associazione di un aminoglicoside più linezolid/vancomicina.

Meccanismo d'azione/profilo farmacocinetico di ceftobiprololo

Ceftobiprololo medocaril è un profarmaco che subisce rapida e completa conversione nel farmaco attivo, ceftobiprololo, dopo somministrazione endovenosa [PAR UK Zeftera 2013].

Il ceftobiprololo è una cefalosporina iniettabile ad ampio spettro attiva in vitro nei confronti di *stafilococchi*, incluso *MRSA*, pneumococchi multiresistenti, *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *H. influenzae* (per tale microrganismo non sono disponibili prove di efficacia in vivo).

È battericida ed a differenza delle altre cefalosporine disponibili, si lega ad alcune delle penicillin binding proteins (PBP) modificate che caratterizzano la meticillino-resistenza negli

stafilococchi (PBP 2A), la resistenza alle penicilline nei pneumococchi (PBP 2X/2B) e la resistenza per *Enterococcus faecalis* (PBP 5).

È inattivo contro i ceppi di *Enterobacteriaceae* che producono β lattamasi di classe A di Ambler, tra cui ESBL di tipo TEM, SHV, CTX-M; carbapenemasi di tipo KPC, β lattamasi della classe B – C - D di Ambler e carbapenemasi (OXA-48), *Pseudomonas aeruginosa* con enzimi della classe A (es. PSE-1), B (es. IMP-1, VIM-1, VIM-2) e D di Ambler (OXA-10).

Il ceftobiprololo è inattivo anche contro i ceppi di *Acinetobacter* spp. che producono enzimi della classe A (es. VEB-1), B (es. IMP-1, IMP-4), D (es. OXA-25 e OXA-26) di Ambler o che hanno una derepressione dei livelli di espressione della beta-lattamasi cromosomica di classe C di Ambler.

La posologia indicata in scheda tecnica è di 500 mg ogni 8 ore da somministrare mediante una infusione endovenosa della durata di 2 ore.

Il ceftobiprololo è eliminato prevalentemente per via renale con un $t_{1/2}$ di eliminazione di 3,3 h. La farmacocinetica del ceftobiprololo è influenzata dalla compromissione della funzione renale, di conseguenza sono previsti aggiustamenti della dose o della durata dell'infusione nei pazienti con insufficienza renale.

Prove di efficacia

CAP con ospedalizzazione

L'efficacia di ceftobiprololo nel trattamento della CAP che richiede ospedalizzazione è stata valutata nell'ambito di un RCT registrativo [Nicholson et al, 2012] che ha coinvolto 638 pazienti.

Si tratta di uno studio di non inferiorità, che ha confrontato ceftobiprololo (500 mg ogni 8 ore ev) con ceftriaxone (2 g ev ogni 24 ore) in pazienti ospedalizzati per CAP che ricorrevano ad una terapia antibiotica di infusione da più di 3 giorni. Vi era una stratificazione per PSI (<91 e ≥ 91) e in caso di terapia per sospetta MRSA.

In caso di sospetta infezione da MRSA o di riscontro di *S. pneumoniae* resistente al ceftriaxone, nel gruppo di controllo era prevista l'aggiunta di linezolid ev ogni 12 ore.

Si sospettava una infezione da MRSA in presenza di uno o più dei seguenti fattori di rischio per MRSA: isolamento di MRSA in almeno il 15% delle colture per CAP a livello locale, storia pregressa di infezioni da MRSA o una coltura di sorveglianza positiva combinata con cluster di cocchi Gram positivi al test di Gram con almeno due segni e sintomi associati.

La durata della terapia antibiotica prevista era di 7 giorni, estendibile fino a 14, in caso di batteriemia persistente o polmonite necrotizzante; il follow-up finale era a 21-35 giorni.

Inoltre, a discrezione degli investigatori, era possibile dal 3° giorno lo switch a terapia orale con cefuroxima 500 mg BID in caso di una riduzione della temperatura corporea da più di 24 ore senza l'uso di antipiretici, di nessun peggioramento alla radiografia del polmone, di colture negative anche dopo 72 ore e di segni vitali stabili. La popolazione era europea per il 46% e proveniva dall'Asia/America del Sud nel 41%; con un indice di PSI \geq 91 nel 22% dei pazienti, con SIRS nel 52-55% dei casi e con batteriemia nel 4-5% dei casi.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di guarigioni cliniche, valutate nelle popolazioni: "Intention To Treat" (popolazione ITT) e "Clinically Evaluable" (popolazione CE) alla visita Test Of Cure (TOC), ovvero a 7-14 giorni dalla fine della terapia. La popolazione CE era costituita dai soggetti con diagnosi di CAP trattati in modo adeguato rispetto al protocollo. Venivano esclusi quelli:

- trattati per meno di 48 h con un farmaco in studio o un antibiotico con attività nelle CAP,
- che hanno ricevuto meno dell'80% della dose prevista,
- che hanno risposto ad un trattamento durato meno di 5 gg,
- con patogeno/i resistente/i alla terapia somministrata,

- senza infiltrato polmonare confermato da esame radiografico,
- morti prima della TOC per motivi diversi dalla polmonite,
- persi alla visita TOC,
- con IgM positive per *Mycoplasma* o *Chlamydo-phila pneumoniae*.

Il margine di non inferiorità prestabilito era -10% sulla differenza assoluta tra ceftobiprol e ceftriaxone \pm linezolid .

Tra gli **esiti secondari** sono stati valutati:

- tasso di eradicazione microbiologica alla TOC per la popolazione mITT (popolazione ITT con isolamento di un patogeno tipico della polmonite al baseline) e per la popolazione Microbiologically Evaluable, ME (tutti i pazienti CE con isolamento batterico),
- tasso di guarigione clinica in base al PSI (ITT e CE),
- mortalità a 30 gg correlata alla polmonite (ITT e CE).

Il margine di non inferiorità prestabilito per gli esiti secondari era -15% sulla differenza assoluta tra ceftobiprol e ceftriaxone \pm linezolid.

Ha completato lo studio l'82% dei pazienti in trattamento con ceftobiprol e l'85% nel confronto (eventi avversi, ritiro del consenso e perdita al follow up).

Risultati (vedi anche Tabella 1a)

Esito primario di efficacia

Il ceftobiprol ha raggiunto la non inferiorità per l'esito primario.

Nella popolazione CE l'esito è stato raggiunto in 200/231 pazienti nel gruppo ceftobiprol (86,6%) e in 208/238 nel gruppo ceftriaxone \pm linezolid (87,4%).

Nella popolazione ITT l'esito è stato raggiunto in 240/314 pazienti nel gruppo ceftobiprol (76,4%) e in 257/324 pazienti nel gruppo ceftriaxone \pm linezolid (79,3%).

I pazienti che hanno ricevuto la terapia per sospetta MRSA hanno riportato un 81% (17/21 pz) di tasso di guarigione con ceftobiprol e un

73,5% (25/34 pz) con ceftriaxone ± linezolid [95% CI da -15,0 a +29,8].

Esiti secondari

Esiti microbiologici

Il ceftobiprololo ha raggiunto la non inferiorità per l'esito microbiologico. Nella popolazione ME l'esito è stato raggiunto in 60/68 pazienti nel gruppo ceftobiprololo (88,2%) e in 69/76 pazienti nel gruppo ceftriaxone ± linezolid (90,8%).

Nella popolazione mITT l'esito è stato raggiunto in 70/87 pazienti nel gruppo ceftobiprololo (80,5%) e in 79/97 pazienti nel gruppo ceftriaxone ± linezolid (81,4%).

Tasso di guarigione clinica per sottogruppi (popolazione CE)

L'analisi per PSI (Pneumonia Severity Index), ha evidenziato che il 90,2% (46/51) dei pz con ceftobiprololo verso 84,5% (49/58) con comparatore risultava clinicamente guarito nella popolazione più grave (PSI ≥91).

I tassi di guarigione clinica raggiungono inoltre la non inferiorità per il ceftobiprololo per i pazienti con età ≥ 75 aa (92,3% vs 86%) rispetto al confronto.

Mortalità a 30 gg correlata alla polmonite

Il tasso di mortalità è stato inferiore all'1% sia nel gruppo con ceftobiprololo che nel confronto, sia per la popolazione ITT che CE.

Polmonite nosocomiale

L'efficacia di ceftobiprololo nel trattamento della polmonite nosocomiale (HAP) è stata valutata nell'ambito di un RCT registrativo [Award et al, 2014] che ha coinvolto 781 pazienti.

Si tratta di uno studio di non inferiorità, che ha confrontato ceftobiprololo (500 mg ev ogni 8 ore) più placebo ev con ceftazidima (2 g ev ogni 8 ore) in associazione con linezolid (600 mg ev ogni 12 h). In caso di sospetta infezione da *Pseu-*

domonas aeruginosa era prevista l'aggiunta in aperto di un fluorochinolone o aminoglicoside. La terapia antibiotica è durata 7 giorni, estendibile fino ad un massimo di 14 giorni. Vi era una stratificazione per scenario clinico: HAP, polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP) iniziata dopo 48 ore di ventilazione e pazienti con HAP ventilate meccanicamente (che non rientravano nelle VAP) e per APACHE II score (8-19; 20-25). La popolazione era europea per il 56%, 45-47% dei pazienti con età ≥ 65 anni e 41% con APACHE II ≥ 15, mentre 12-13% con APACHE II ≥ 20; 72-73% con SIRS; 10-12% con batteriemia. Al baseline un patogeno causa di polmonite era isolato nel 69% dei pazienti nel gruppo ceftobiprololo vs 68% nel confronto, il 10-12% rispettivamente erano affetti da infezione da MRSA.

L'**esito primario** era rappresentato dalla percentuale di guarigioni cliniche, valutate nella popolazione "Intention To Treat" e "Clinically Evaluable", quest'ultima era intesa come coloro che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco e sono valutabili alla visita Test Of Cure [TOC], ovvero a 7-14 giorni dalla fine della terapia.

I pazienti che avevano ricevuto un antibiotico sistemico non in studio per indicazioni diverse dalla polmonite erano esclusi dall'analisi CE.

L'**esito secondario principale** era il tasso di eradicazione microbiologica alla TOC per HAP, VAP (popolazione mITT con isolamento di un patogeno tipico della polmonite al baseline e popolazione Microbiologically Evaluable, ME (tutti i pazienti CE con isolamento batterico).

Il margine di non inferiorità prestabilito era -15% sulla differenza assoluta tra ceftobiprololo e ceftazidima + linezolid per tutti gli esiti.

Risultati (Tabella 2a e 2b)

Esito primario di efficacia

Il ceftobiprololo è risultato non inferiore alla ceftazidima + linezolid per l'esito primario nelle HAP, nelle HAP ventilate meccanicamente, ma non nelle VAP.

HAP

Nella popolazione CE l'esito è stato raggiunto in 154/198 pazienti nel gruppo ceftobiprolo (77,8%) e in 141/185 pazienti nel gruppo ceftazidima + linezolid (76,2%), con una differenza di +1,6 % (95% CI da -6,9 a + 10,0).

Nella popolazione ITT l'esito è stato raggiunto in 171/287 pazienti nel gruppo ceftobiprolo (59,6%) e in 167/284 pazienti nel gruppo ceftazidima + linezolid (58,8%), con una differenza di +0,8% (95% CI da -7,3 a + 8,8).

HAP ventilate meccanicamente

Nella popolazione CE l'esito è stato raggiunto in 21/38 pazienti nel gruppo ceftobiprolo (55,3%) e in 15/37 pazienti nel gruppo ceftazidima + linezolid (40,5%), con una differenza di +14,7% (95% CI da -7,6 a +37,1).

Nella popolazione ITT l'esito è stato raggiunto in 21/69 pazienti nel gruppo ceftobiprolo (30,4%) e in 19/70 pazienti nel gruppo ceftazidima + linezolid (27,1%), con una differenza di +3,3% (95% CI da -11,8 a + 18,3).

VAP

Il ceftobiprolo risulta inferiore al confronto sia nella popolazione CE con una differenza di -18,2% (95% CI da -36,4 a -0,0) che nella popolazione ITT, con una differenza di -13,7% (95% CI da -26,0 a -1,5).

Esiti secondari

Esiti microbiologici

Il ceftobiprolo non ha raggiunto la non inferiorità nelle HAP rispetto a ceftazidima + linezolid sia nella popolazione ME: 62,9% (73/116 pz) vs 67,5% (81/120 pz), [Diff -4,6%, 95% CI da -16,7 a +7,6] che nella popolazione mITT : 48,6% (87/179 pz) vs 53,6% (97/181 pz) , [Diff -5%, 95% CI da -15,3 a + 5,3]. Il risultato è addirittura inferiore al confronto nelle VAP, sia nella popolazione ME: 30,4% (14/46 pz) vs 50% (25/50 pz), [Diff -19,6%, 95% CI da -38,8 a -0,4] che nella popolazione ITT: 20% (18/90 pz) vs 34,9% (30/86 pz),

[Diff -14,9%, 95% CI da -27,9 a -1,9]. Inoltre i tassi di guarigione clinica ed eradicazione microbiologica per patogeno nei pazienti con HAP (escluse VAP) erano simili tra i due gruppi per batteri Gram positivi e per la maggior parte dei Gram negativi, eccetto per le *Acinetobacter* ed *Haemophilus* spp che presentavano tassi più bassi per ceftobiprolo (un limite dell'analisi è costituito dal campione limitato).

Mortalità

Nelle HAP la mortalità a 30 giorni era 16,7% nel gruppo ceftobiprolo verso 18% nel gruppo ceftazidima + linezolid (nelle VAP è il 26,9% vs 19,8% rispettivamente); mentre la mortalità per polmonite nelle HAP è il 5,9% per ceftobiprolo verso il 5,6% nel confronto (nelle VAP è 8,7% verso 7,5%, rispettivamente). La non inferiorità è stata dimostrata per entrambi gli esiti.

Dati complessivi di sicurezza

Gli eventi avversi segnalati negli studi che hanno valutato il ceftobiprolo sono quelli attesi per le cefalosporine e hanno riguardato principalmente il tratto gastrointestinale (es. diarrea, nausea, vomito, disgeusia), ma anche iponatriemia e alterazione degli enzimi epatici. Gli eventi avversi correlati al trattamento si sono verificati nello studio CAP nel 36% dei pazienti trattati con ceftobiprolo e nel 26% per ceftriaxone (95% CI da 2,9% a 17,2%). Nello studio HAP i tassi sono stati del 24,9% per ceftobiprolo vs 25,4% per ceftazidima + linezolid e l'incidenza degli eventi avversi gravi correlati al farmaco era generalmente bassa tra i gruppi (<4%); l'analisi dei dati è solo descrittiva. Nei due studi (CAP e HAP) circa 700 pazienti sono stati esposti al ceftobiprolo, di questi circa il 10% ha interrotto il farmaco a causa di eventi avversi. Non si sono verificate morti correlabili al trattamento.

Commenti alle prove di efficacia

Il 18 febbraio 2010 il CHMP di EMA ha adottato un parere negativo raccomandando il rifiuto ad autorizzare la commercializzazione del ceftobiprolo nel trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli negli adulti. La decisione derivava dalla rilevazione da parte del FDA (che ugualmente non ha autorizzato il farmaco) che in alcuni centri di arruolamento dei pazienti di due studi chiave (BAP00154 e BAP00414) fossero state riscontrate irregolarità nel rispetto delle norme di GCP, di conseguenza il CHMP aveva dubbi sull'effettiva attendibilità dei risultati.

Anche a seguito del riesame del parere, il CHMP ha confermato il rifiuto in data 24 giugno 2010.

A seguito di questo, il prodotto è stato tolto dal commercio anche nei paesi dove era stato già commercializzato. Nell'ottobre del 2013 si è conclusa la registrazione per mutuo riconoscimento (reference member state: Inghilterra) di ceftobiprolo per l'indicazione HAP/CAP.

I due studi registrativi presentano alcuni limiti metodologici.

Nello studio nelle CAP con ospedalizzazione sono stati inclusi pazienti con diversi gradi di gravità e rischio, il 77% della popolazione CE presentava un codice PSI <91 e il 48% un indice PORT I o II per i quali non sarebbe stato indicato un ricovero e una terapia endovenosa come approccio terapeutico.

Inoltre il risultato dimostrato di una non inferiorità sulla guarigione clinica alla visita TOC, con un margine del 10%, presenta una discutibile trasferibilità del risultato nella pratica clinica, in quanto il comparatore non è in linea con le principali linee guida che raccomandano come prima scelta una terapia con beta lattamici in associazione con un macrolide o un fluorochinolone, mentre l'aggiunta di linezolid è riservata ai casi in cui si sospetti un'infezione da MRSA.

Per quanto riguarda invece lo studio sulle HAP, il ceftobiprolo ha dimostrato la non inferiorità solo sulla guarigione clinica alla visita TOC, con un

margine aumentato al 15%; mentre la non inferiorità non è stata raggiunta negli esiti microbiologici e nelle VAP per tutti gli esiti. In conclusione la trasferibilità dei risultati di questo studio sono da limitare alle HAP e con benefici clinici che comprendono esclusivamente le infezioni da MRSA ed escludono le infezioni da enterobatteri produttori di ESBL e *Pseudomonas* MDR.

Costo della terapia

Il costo/die è di 145,12 € per la posologia raccomandata di 500 mg tre volte/die. (prezzo di cessione ospedaliero: 483,74 € confezione da 10 fl).

Sintesi delle prove di efficacia

L'efficacia di ceftobiprolo nel trattamento della CAP con ospedalizzazione e delle polmoniti nosocomiali (HAP) è stata valutata nell'ambito di due RCT [Nicholson et al, 2012] e [Award et al, 2014] che hanno consentito la registrazione per mutuo riconoscimento per queste indicazioni.

Negli studi clinici ceftobiprolo è risultato non inferiore nell'esito primario (tasso di guarigione clinico alla TOC) vs ceftriaxone (in associazione a linezolid in caso di sospetta infezione da MRSA e *S. pneumoniae* resistente al ceftriaxone) nelle CAP che hanno richiesto ospedalizzazione e vs ceftazidima con linezolid per il trattamento delle HAP, ma non nelle VAP.

Nello studio delle CAP solo alcuni sottogruppi (PSI ≥91, età ≥75 aa) presentano tassi di guarigione più elevati per ceftobiprolo, ma il campione è molto limitato.

Nelle HAP, per quanto riguarda l'esito primario (tasso di guarigione clinico alla TOC) il ceftobiprolo risulta non inferiore al confronto sia per la popolazione CE che ITT; nelle VAP invece il ceftobiprolo non solo non raggiunge la non inferiorità, ma risulta addirittura inferiore al trattamento di

Nelle HAP, per l'esito secondario (tassi di eradicazione microbiologica alla TOC) il ceftobiprololo non ha raggiunto la non inferiorità, è risultato invece inferiore al confronto nelle VAP.

Nei due studi registrativi, il 10% dei pazienti ha abbandonato il trattamento per eventi avversi. Gli eventi avversi segnalati negli studi sono quelli attesi per le cefalosporine e hanno riguardato principalmente il tratto gastrointestinale (es. diarrea, nausea, disgeusia e vomito), ma anche iponatriemia ed alterazione degli enzimi epatici; con una incidenza di eventi avversi gravi correlata al trattamento bassa per entrambi i gruppi (<4%).

Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

Ceftobiprololo è una cefalosporina iniettabile ad ampio spettro attiva in vitro nei confronti di stafilococchi, incluso MRSA, pneumococchi multiresistenti ed Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*). È battericida e, a differenza delle altre cefalosporine disponibili, si lega ad alcune delle penicillin binding proteins (PBP) modificate risultando attivo oltre che su MRSA, su pneumococchi penicillino-R ed *Enterococcus faecalis*.

La CRF dopo aver valutato gli studi registrativi ha sottolineato le seguenti criticità:

- ◆ per quanto riguarda lo studio sulla CAP, l'unico risultato dimostrato è una non inferiorità sulla guarigione clinica (Visita TOC) con un margine del 10% e la trasferibilità del risultato nella pratica clinica appare discutibile in quanto il comparatore non è in linea con le principali LG (LG ATS_IDSA 2007; LG BTS 2009, LG NICE 2014) che raccomandano come prima scelta una terapia con beta lattamici in associazione con un macrolide o un fluorochinolone, mentre l'aggiunta di linezolid è riservata ai casi in cui si sospetti un'infezione da MRSA;
- ◆ per quanto riguarda lo studio sulle HAP, ceftobiprololo ha dimostrato la non inferiorità solo sulla guarigione clinica (Visita TOC) con un margine aumentato al 15% mentre la non inferiorità non è stata raggiunta negli esiti microbiologici e nelle VAP (tutti gli esiti). La trasferibilità del risultato nella pratica clinica è da limitare alle HAP sostenute da Stafilococchi incluso MRSA, ed esclude quelle sostenute da enterobatteri produttori di ESBL e Pseudomonas MDR.

In considerazione delle criticità sopra esposte, esprime:

parere favorevole all'inserimento di ceftobiprololo in PTR per il trattamento delle CAP in pazienti ospedalizzati o delle HAP, solo dopo fallimento di una precedente terapia antibiotica empirica.

La prescrizione deve avvenire mediante la compilazione di una **Richiesta Motivata Personalizzata su consulenza dell'infettivologo**.

La CRF, inoltre, chiede alle commissioni di Area Vasta di monitorare l'uso di questo farmaco e dare riscontro semestrale dell'impiego nel setting ospedaliero.

Bibliografia di riferimento

- [PAR UK Zeftera 2013]
- [ATS/IDSA 2007] IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults • CID 2007:44 (Suppl 2)
- [BTS 2009] British Thoracic Society Guideline for CAP in adults 2009
- [ATS/IDSA 2005] Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. American Thoracic Society Documents Vol 171, 2005
- [NICE 2014] NICE Clinical Guideline Pneumonia 2014. Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults (guidance.nice.org.uk/cg191)
- [Nicholson et al, 2012]. Nicholson S., A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation International Journal of Antimicrobial Agents 39 (2012) 240– 246
- [Award et al, 2014]. Award, S., A Phase 3 Randomized Double-Blind Comparison of Ceftobiprole Medocaril Versus Ceftazidime Plus Linezolid for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia. Clinical Infection Diseases 2014; 59(1):51-61.

Allegato

Tabella 1 Tabella PICOT del RCT nella CAP con ospedalizzazione [Nicholson et al, 2012] N 638

	<p>RCT di fase III multicentrico, in doppio cieco. Studio di NON INFERIORITA' (margine: -10% assoluto per esito 1° e - 15% assoluto per esiti 2ri e analisi per sottogruppi).</p> <p>Stratificazione per PSI (Pneumonia Severity Index) score: <91 o ≥91 e terapia per MRSA.</p> <p>Analisi ITT, CE, mITT e ME.</p> <p>Criteri di eleggibilità: pz ≥ 18 aa con CAP con ospedalizzazione e trattamento con antibiotici ev per ≥ 3 gg.</p> <p>Criteri di esclusione: grave compromissione renale o epatica, terapia antibiotica per più di 24 h nei 3 gg precedenti, pz con una polmonite sospetta o confermata, mediante aspirazione, da batteri atipici (<i>Legionella spp</i>, <i>M. pneumoniae</i> e <i>C.pneumoniae</i>), virus o <i>Pneumocystis jiroveci (carinii)</i>.</p>
P	Popolazione al baseline: 54,5 aa; 43% F; 62% razza bianca (46% Asia e Sud America, 41% Europa). Il 37% ≥ 65 aa (18% ≥ 75 aa); indice PSI ≥ 91 (categorie Port IV e V): 22%; SIRS: 52-55%, batteriemia: 4-5%. Patogeni più comuni= <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> .
I	Ceftobiprolo 500 mg ev (in 2 h) ogni 8 h ± placebo ev (ITT 314; CE 231, mITT 87, ME 68) ++
C	Ceftriaxone 2 g ev (in 30 min) die ± Linezolid 600 mg ev *(per 1 h) ogni 12 h (ITT 324; CE 238, mITT 97, ME 76) ++
O	1rio = tasso di guarigione clinica alla visita TOC (ITT e CE) 2ri = tasso di eradicazione microbiologica alla TOC (mITT e ME), tasso di guarigione clinica in base al PSI (ITT e CE); mortalità a 30 gg correlata alla polmonite (ITT e CE).
T	7 giorni estendibile fino a 14 gg (batteriemia persistente o polmonite necrotizzante). Fase di post trattamento: EOT (visita di fine trattamento) entro 48 h dalla fine della terapia, visita TOC (Test of Cure): 7-14 gg dopo l'ultima dose ; ultima visita di follow up: 28-35 gg dopo ultima dose.

(*) In caso di sospetta MRSA o *S. pneumoniae* resistente al ceftriaxone

(++) Switch a cefuroxima os 500 mg bid dal 3° giorno in caso di una riduzione della temperatura corporea da più di 24 ore senza l'uso di antipiretici, nessun peggioramento alla radiografia del polmone, culture negative anche dopo 72 ore e segni vitali stabili.

Definizioni esiti:

Guarigioni cliniche (per paziente) = risoluzione completa di tutti i segni/sintomi di polmonite o loro miglioramento tale da rendere non più necessaria la terapia antibiotica e miglioramento o esami radiografici del polmone stabili.

Eradicazione microbiologica = eradicazione o presunta eradicazione di un patogeno del sistema respiratorio.

Tabella 1 a. Risultati del RCT nella CAP con ospedalizzazione [Nicholson et al, 2012] N 638

	[Nicholson et al, 2012] N 638 pz	
Esito 1° (margine del -10% ass.)	Ceftobiprololo (± placebo) (ITT 314; CE 231; mITT 87; ME 68)	Ceftriaxone (± linezolid) (ITT 324; CE 238; mITT 97; ME 76)
% guarigione clinica (CE)	86,6%	87,4%
Δ % [95% CI]	- 0,8 % [- 6,9 ; +5,3]	
% guarigione clinica (ITT)	76,4%	79,3%
Δ % [95% CI]	-2,9 % [-9,3 ; +3,6]	
% guarigione clinica (CE) per pz con terapia antistafilococcica	81%	73,5%
Δ % [95% CI]	-7,5 % [- 15,0 ; +29,8]	
Esiti 2ri (margine del -15% ass.)		
% eradicazione microbiologica (ME)	88,2%	90,8%
Δ % [95% CI]	-2,6 % [-12,6 ; +7,5]	
% eradicazione microbiologica (mITT)	80,5%	81,4%
Δ % [95% CI]	-1,0 % [-12,4 ; +10,4]	
% guarigione clinica con PSI <91	85,6%	88,3%
Δ % [95% CI]	-2,7 % [-9,7 ; +4,2]	
% guarigione clinica con PSI ≥91	90,2%	84,5%
Δ % [95% CI]	5,7 % [-6,7 ; +18,1]	
Mortalità a 30 gg per polmonite	0	2
Δ % [95% CI]	-0,8 % [-2,0 ; +0,3]	
Mortalità a 30 gg per polmonite	1	3
Δ % [95% CI]	-0,6 % [-1,8 ; +0,6]	

Tabella 2 Tabella PICOT del RCT nelle HAP [Award et al, 2014] N 781

	<p>RCT di fase III multicentrico (Europa, Asia e Sud America), in doppio cieco. Studio di NON INFERRIORITA' (margine: - 15% assoluto). Stratificazione per HAP/VAP e indice APACHE II (8-19; 20-25). Analisi ITT, CE, mITT, ME.</p> <p>Criteri di eleggibilità: pz ≥ 18 aa, diagnosi di polmonite dopo 72 h di ospedalizzazione o in struttura residenziale cronica, segni e sintomi clinici di polmonite (almeno 2 dei seguenti: secrezione respiratoria purulenta, tachipnea o ipossiemia), febbre o leucocitosi/leucopenia, infiltrati nuovi o persistenti (radiografia), APACHE II score ≥8 e ≤25.</p> <p>210 pz (27%) avevano una VAP (polmonite iniziata dopo 48 h di ventilazione meccanica).</p> <p>Criteri di esclusione: grave compromissione renale o epatica, shock, tbc attiva, ascesso polmonare o polmonite post ostruttiva.</p> <p>Con eccezioni predefinite, nessun antibiotico sistemico da >24 h nelle 48 h precedenti all'arruolamento.</p>
P	<p>Popolazione al baseline: 56% Europa e 32% altre regioni; M: 71-62% ; età ≥ 65 aa: 45-47% ; APACHE II score ≥15: 41%, APACHE II ≥20: 12-13%. SIRS: 72-73%; batteriemia: 10-12%. Patogeno causa di polmonite: 69%; MRSA: 10-12%; <i>Pseudomonas aer.</i>:13%.</p>
I	<p>Ceftobiprolo 500 mg ev (per 2 h) ogni 8 h + placebo ev ogni 12 h (per 1 h) (ITT 391; CE 251, mITT 269, ME 162) ⁺⁺⁺</p>
C	<p>Ceftazidime 2 g ev (per 2 h) ogni 8 h + Linezolid 600 mg ogni 12 h (per 1 h) (ITT 390; CE 244, mITT 267, ME 170) ⁺⁺⁺</p>
O	<p>1rio= tasso di guarigione clinica alla visita TOC (ITT e CE) 2ri= tasso di eradicazione microbiologica alla TOC per HAP, VAP (mITT e ME), mortalità a 30 gg e mortalità correlata alla polmonite (ITT e CE).</p>
T	<p>7 giorni estendibile fino a 14 gg. Fase di post trattamento: EOT (visita di fine trattamento) entro 24 h dalla fine della terapia, visita TOC (test of cure): 7-14 gg dopo l'ultima dose; ultima visita di follow up: 28-35 gg dopo EOT.</p>

(+++)
 (+++)
 aggiunta di fluorochinolone o aminoglicoside (in aperto) in pazienti a rischio di infezioni da *Pseudomonas aer.*

Tabella 2a Risultati del RCT nelle HAP [Award et al, 2014] N 781 (Esito primario)

	[Award et al, 2014] N 781 pz	
Esito 1°: % Guarigione clinica	Ceftobipolo + placebo (ITT 391; CE 251)	Ceftazidima + Linezolid (ITT 390; CE 244)
Analisi ITT (Intention to treat)		
Tutti i pazienti	49,9%	52,8%
Δ % [95% CI]	-2,9 [-10,0 ; +4,1]	
HAP (escluse VAP)	59,6%	58,8%
Δ % [95% CI]	0,8 [-7,3 ; +8,8]	
VAP	23,1%	36,8%
Δ % [95% CI]	-13,7 [-26,0; -1,5]	
HAP (ventilate meccanicamente)	30,4%	27,1%
Δ % [95% CI]	3,3 [-11,8; +18,3]	
Analisi CE (valutati clinicamente)		
Tutti i pazienti	69,3%	71,3%
Δ % [95% CI]	-2,0 [-10,0; +6,1]	
HAP (escluse VAP)	77,8%	76,2%
Δ % [95% CI]	1,6 [-6,9; +10,0]	
VAP	37,7%	55,9%
Δ % [95% CI]	-18,2 [-36,4; -0,0]	
HAP (ventilate meccanicamente)	55,3%	40,5%
Δ % [95% CI]	14,7 [-7,6; +37,1]	

Tabella 2b Risultati del RCT nelle HAP [Award et al, 2014] N 781 (Esiti secondari)

Esiti 2ri	Ceftobipolo + placebo (mITT 269, ME 162)	Ceftazidima + Linezolid (mITT 267; ME 170)
Eradicazione microbiologica (mITT)		
Tutti i pazienti	39,0%	47,6%
Δ % [95% CI]	-8,5 [-16,9; -2,0]	
HAP (escluse VAP)	48,6%	53,6%
Δ % [95% CI]	-5,0 [-15,3; +5,3]	
VAP	20,0%	34,9%
Δ % [95% CI]	-14,9 [-27,9; -1,9]	
Eradicazione microbiologica (ME)		
Tutti i pazienti	53,7%	62,4%
Δ % [95% CI]	-8,6 [-19,2; +1,9]	
HAP (escluse VAP)	62,9%	67,5%
Δ % [95% CI]	-4,6 [-16,7; +7,6]	
VAP	30,4%	50,0%
Δ % [95% CI]	-19,6 [-38,8; -0,4]	
Mortalità 30 gg per HAP (escl.VAP), ITT	16,7%	18,0%
Δ % [95% CI]	-1,2 [-7,4; +5,0]	
Mortalità polmonite per HAP (escl.VAP), ITT	5,9%	5,6%
Δ % [95% CI]	0,3 [-3,5; +4,1]	
Mortalità 30 gg per VAP ITT	26,9%	19,8%
Δ % [95% CI]	7,1 [-4,3; +18,5]	
Mortalità polmonite per VAP, ITT	8,7%	7,5%
Δ % [95% CI]	1,1 [-6,3; +8,5]	