

Scheda di valutazione del farmaco



**Ceftazidima/
avibactam**

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

Doc PTR n. 309

*Febbraio 2018
Recepito con determina n. 4081 del 26/03/2018*

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Ceftazidima/Avibactam

Indicazioni registrate	<p>è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti:</p> <ul style="list-style-type: none">- infezione intra-addominale complicata (cIAI)- infezione complicata del tratto urinario (cUTI), inclusa pielonefrite- polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP) <p>E' inoltre indicato per il trattamento di infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi in pazienti adulti nei quali vi siano opzioni terapeutiche limitate.</p> <p>Si devono considerare le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.</p>
Posologia e modo di somministrazione	<p>Il dosaggio standard in soggetti con CrCl>50 mL/min è 2 g. ceftazidima/0,5 g. avibactam ogni 8 ore (tempo di infusione: 2 h) per una durata di 5-14 giorni nel trattamento delle cIAI, di 5-10 giorni nel trattamento delle cUTI (inclusa la pielonefrite acuta) e di 7-14 giorni per le polmoniti acquisite in ospedale (incluse le VAP). Vi è esperienza molto limitata per un utilizzo superiore a 14 giorni.</p> <p>Modo di somministrazione</p> <p>deve essere somministrato tramite infusione endovenosa nell'arco di 120 minuti in un volume di infusione di 100 mL.</p>
ATC	J01DD52
Classe di Rimborsabilità/regime	H OSP - Scheda di prescrizione cartacea AIFA
Procedura Registraz.	Centralizzata EMA
Confezioni e prezzo	2 g/0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione, 10 fl Prezzo ex factory 1000 euro/confezione (<i>al netto delle riduzioni di legge</i>)

Decisione della Commissione

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in Prontuario Terapeutico Regionale dell'associazione ceftazidima/avibactam.

La rimborsabilità SSN è limitata al trattamento delle infezioni urinarie complicate (inclusa la pielonefrite) con documentata resistenza ad un trattamento di prima linea e al trattamento delle infezioni addominali complicate, delle polmoniti nosocomiali (inclusa la VAP), o di altre infezioni in pazienti con opzioni terapeutiche limitate, in cui vi sia sospetto o certezza di infezioni sostenute da batteri Gram negativi aerobi resistenti. Il farmaco è prescrivibile con scheda di prescrizione AIFA cartacea, riservata all'infettivologo o a specialisti con competenza infettivologica ad hoc identificati dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO).

La CRF inserisce inoltre in PTR la scheda di prescrizione cartacea regionale che aggiunge alla scheda AIFA le seguenti considerazioni:

- l'uso di ceftazidima/avibactam dovrebbe essere scoraggiato nella terapia empirica.
- il suo utilizzo in alternativa a quello dei carbapenemi dovrebbe essere considerato e definito in accordo con i modelli di antimicrobial stewardship e sulla base della epidemiologia locale.

Nell'ambito di tali indicazioni, va considerata la scelta del regime terapeutico che presenti il miglior rapporto costo/opportunità.

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

Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

Contesto clinico

Le infezioni complicate delle vie urinarie (cUTI) sono caratterizzate dalla presenza di

fattori che predispongono ad infezioni persistenti o ricorrenti, sono causa frequente di ospedalizzazione e complicazioni. Pielonefrite, è un tipo di cUTI, è una infezione di uno o en-

trambi i reni che si può verificare in pazienti con o senza anomalie funzionali o anatomiche delle vie urinarie.

I batteri Gram – costituiscono dal 60 all'80% delle UTI complicate e nosocomiali, i batteri uropatogeni sono E.Coli, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas* spp, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp e *Citrobacter* spp., la maggior parte dei quali evidenzia fenomeni di resistenza multipla ai farmaci, da qui la necessità di sviluppare nuovi antibatterici.

Le infezioni intra-addominali complicate (cIAI) includono un ampio spettro di condizioni patologiche, che vanno dalle appendiciti non complicate alle peritoniti, sia localizzate (ascessi intra-addominali) o diffuse. La contaminazione del peritoneo può causare una perforazione spontanea (appendicite, ulcera perforata o diverticolite), intervento chirurgico o trauma.

Un trattamento efficace consiste in una combinazione di diagnosi precoce, intervento chirurgico appropriato e una terapia antibiotica empirica, ad ampio spettro.

I patogeni comunemente responsabili nelle cIAI sono E.Coli, *Enterobacteriaceae* (es. *Proteus*, *Klebsiella* spp), *Pseudomonas Aeruginosae* e *Bacteroides Fragilis*. E' in aumento l'espressione di batteri ESBLs e ceppi resistenti di *P. Aeruginosae*.

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 orotracheale.

Profilo farmacocinetico di ceftazidima/avibactam

Il legame di ceftazidima e avibactam con le proteine plasmatiche è pari rispettivamente al 10% e all'8% circa. Entrambi penetrano nella stessa misura nel liquido di rivestimento dell'epitelio bronchiale umano (ELF) con concentrazioni intorno al 30% di quelle plasmatiche.

Ceftazidima e avibactam non vengono metabolizzati e vengono escreti inalterati nelle urine. L'emivita ($t_{1/2}$) sia di ceftazidima che avibactam è di circa 2 ore in seguito a somministrazione endovenosa.

Meccanismo d'azione/Spettro di attività microbiologica

L'associazione ceftazidima/avibactam è composta da: ceftazidima, cefalosporina di III ge-

nerazione, che inibisce la sintesi della parete cellulare batterica di peptidoglicano in seguito al legame con le proteine leganti la penicillina (PBP), determinando la lisi e la morte della cellula batterica. Ha una attività antibatterica nei confronti di batteri GRAM negativi, incluso *P. Aeruginosae*.

Avibactam è un inibitore non beta lattamico delle beta lattamasi che agisce formando un addotto covalente con l'enzima che è stabile all'idrolisi; inibisce sia le beta lattamasi di classe A sia di classe C secondo il sistema di classificazione di Ambler e alcuni enzimi di classe D, incluse le beta lattamasi ad ampio spettro (ESBL), le carbapenemasi KPC e OXA-48 e gli enzimi AmpC. Non inibisce invece gli enzimi di classe B (metallo beta lattamasi) e non è in grado di inibire molti enzimi di classe D.

L'attività inibitoria di avibactam è superiore a quella di tazobactam, acido clavulanico e sulbactam. I dati in vitro, incluso gli studi con batteri resistenti a ceftazidima e gli studi con inibitori degli enzimi, indicano una potenziale inibizione da parte di avibactam delle carbapenemasi seriniche e degli enzimi Ampc così come di una ampia varietà di ESBLs. I pochi dati di efficacia clinica contro i batteri resistenti alla ceftazidima supportano i dati in vitro, anche il CHMP di EMA ha rilevato che, all'interno degli studi clinici, la numerosità dei batteri patogeni trattati che esprimevano, tali resistenze era esigua.

Prove di efficacia

Le principali evidenze derivano da 7 RCT di fase III: Reclaim 1-2, Reclaim 3, Recapture 1-2, Reprise, Reprove che hanno valutato l'associazione ceftazidima/avibactam in pazienti affetti da infezioni intra-addominali complicate (cIAI), infezioni complicate delle vie urinarie (cUTI) e infezioni polmonari HAP e VAP. Di seguito si riportano per esteso le evidenze principali su ceftazidima/avibactam.

Studi registrativi:

• RECLAIM 1-2 (allegato 1)

Sono 2 RCT identici di fase III multicentrici (136 centri in 30 paesi) randomizzati, prospettici, double-dummy, controllati in doppio cieco con analisi combinata dei risultati, che hanno coinvolto 1.066 pazienti con infezioni intra-addominali complicate (cIAI). Gli studi hanno un disegno di non inferiorità verso meropenem e l'esito primario è stato considerato raggiunto se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% nella differenza tra gruppi non superava -12,5%; è importante sapere che FDA ha

richiesto un limite di -10% al margine di non inferiorità per la popolazione mMITT.

La popolazione al baseline aveva le seguenti caratteristiche:

- età media: 49-50 aa,
- razza bianca: 77-76%,
- Apache II score ≤ 10 : 84-83%, compreso fra >10 e ≤ 30 : 15% o >30 : 1-0%.

Era affetta da:

- appendicite perforata o ascessi: 41,9-40,7%,
- perforazioni gastriche/duodenali acute: 18,5-18,9%,
- colecistiti: 16,7-14,7%,
- diverticoliti: 6,7-9,9%.

Per quanto riguarda il tipo di infezioni:

- monomicrobiche: 40-39%,
- polimicrobiche: 40%.
- il 13,5% aveva un patogeno Gram - resistente alla ceftazidima, nella maggior parte dei casi E. Coli o Klebsiella Pneumoniae.
- i pazienti con compromissione renale moderata (CrCl >30 a ≤ 50 mL/min) erano: 7,9-8,2%.
- i casi di batteriemia erano 4,2% nel gruppo ceftazidima/avibactam e 2,7% nel gruppo meropenem ed in questo caso si riscontra uno squilibrio tra i due gruppi.

L'esito primario era la guarigione clinica alla visita TOC (valutazione a 28-35 gg dopo l'inizio del trattamento) nella popolazione mMITT, MITT e CE. Per la definizione delle popolazioni in studio si rimanda all'allegato 1.

Gli esiti secondari principali erano la guarigione clinica alle visite EOT (fine del trattamento), e alla fine del follow up (LFU, 42-49 gg dopo la randomizzazione), risposta microbiologica alla EOT, TOC, LFU e le analisi di sicurezza.

Il braccio di trattamento prevedeva ceftazidima/avibactam (2+0,5 g) ogni 8 ore in infusione ev della durata di 2 ore seguito da metronidazolo (0,5 g) ogni 8 ore in infusione ev di 1 ora; mentre il controllo era meropenem (1 g) ogni 8 ore in infusione ev in 30 minuti. I pazienti con insufficienza renale moderata al baseline (CrCl >30 a ≤ 50 mL/min) hanno ricevuto una dose ridotta sia di ceftazidima/avibactam (1g/250 mg ogni 12 ore in infus ev in 2 ore) o meropenem 1 g, ogni 12 in infus. in 30 minuti.

Se vi era la presenza di Enterococchi o Stafilococchi meticillino-resistenti, in aperto, a discrezione dello sperimentatore, potevano essere aggiunti vancomicina, linezolid o daptomicina. Entrambi i trattamenti sono stati somministrati per un periodo di 5-14 giorni (durata media dei trattamenti in studio è stata di 8 giorni in ceftazidima/avibactam e 8,3 nel gruppo meropenem).

Risultati (allegato 1a)

Ceftazidima/avibactam+metronidazolo risulta

non inferiore a meropenem nel trattamento delle infezioni intra-addominali complicate in tutte le popolazioni dell'analisi primaria. Gli esiti secondari alla visita EOT e LFU, pur non essendo formalmente compresi nella valutazione della non inferiorità con il margine del -12,5%, si assestano come valori numerici di differenza tra i gruppi in tutte le analisi sul -10%, in linea con l'esito primario. Nel sottogruppo di pazienti con compromissione moderata della funzione renale (7,9-8,2% nella popolazione al baseline) si osserva una risposta migliore nel gruppo meropenem sia nella popolazione mMITT, che MITT e numericamente anche nella popolazione CE, probabilmente tale risultato è in relazione con il fatto che pazienti con compromissione renale moderata al baseline hanno ricevuto una dose maggiormente ridotta di ceftazidima/avibactam rispetto a meropenem. Ceftazidima/avibactam è risultato efficace nei pazienti con isolati GRAM negativi resistenti alla ceftazidima, con tassi di guarigione clinica simili al meropenem (83% vs 85,9%) e a quelli visti nei pazienti con isolati sensibili alla ceftazidima (82%).

Studi registrativi:

• RECAPTURE 1-2 (allegato 2)

Sono 2 RCT identici di fase III multicentrici (160 centri in 25 paesi) randomizzati, a gruppi paralleli, double-dummy, controllati in doppio cieco con analisi combinata dei risultati, che hanno coinvolto 1.033 pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie (cUTI). Gli studi hanno un disegno di non inferiorità verso doripenem e l'esito primario di non inferiorità è stato considerato raggiunto se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% nella differenza tra gruppi non superava -12,5%, secondo lo standard previsto da EMA e se il limite inferiore non superava -10% secondo lo standard di FDA, per la popolazione mMITT.

La popolazione al baseline arruolata nello studio aveva le seguenti caratteristiche:

- età media: 51,4-53,3 aa,
- razza bianca: 81,7-84,2%,
- cUTI senza pielonefrite: 27-29%,
- pielonefrite: 73,71%,
- batteriemia: 9,7-7,9%,
- febbre: 39,9-36%,
- compromissione renale moderata: 10,7-8,4%,
- compromissione severa: 0,3-0,7%.

Come patogeni isolati nelle urine al baseline vi erano:

- Enterobacteriaceae 95,7-95%, di cui E. Coli 74,3-73,4%, klebsiella Pneumoniae: 11,2-13,4%, la porzione di Enterobacteriaceae ESBL + era: 18,6-19,7%,
- gli isolati di Pseudomonas Aeruginosa erano:

4,6-4,8%.

Sono stati definiti esiti primari separati per FDA ed EMA, facendo riferimento alle linee guida delle rispettive autorità regolatorie.

Per FDA sono stati previsti come esiti co-primari:

(1) la porzione di pazienti con una risoluzione sintomatica (o ritorno allo stato pre-malattia) dei sintomi specifici di UTI, ad eccezione del dolore al fianco, con risoluzione o miglioramento del dolore al fianco al giorno 5 (basato sul questionario PSAQ);

(2) la porzione di pazienti sia con eradicazione microbiologica che risoluzione sintomatica (o ritorno allo stato pre-malattia) di tutti i sintomi UTI specifici alla TOC (21-25 giorni dopo la randomizzazione) nella popolazione mMITT.

L'esito primario per EMA era la percentuale di pazienti con una risposta favorevole per paziente (ad es. eradicazione) alla visita TOC nella popolazione mMITT.

Per la definizione delle popolazioni in studio si rimanda all'allegato 2. Gli esiti secondari erano: risposta microbiologica al termine della terapia ev (EOT) e alla visita LFU (45-52 gg dopo randomizzazione); risposta microbiologica per patogeno alla visita TOC e LFU, guarigione clinica alle visite EOT, TOC e LFU, guarigione clinica alle visite EOT, TOC e LFU, analisi sulla sicurezza.

Il braccio di trattamento prevedeva ceftazidima/avibactam (2/0,5 g ogni 8 ore infusione ev). Dopo 5 gg, in presenza di pre-specificati criteri di miglioramento clinico (il paziente doveva avere una temperatura $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$ per ≥ 24 ore ed essere in grado di assumere una formulazione orale), era possibile uno switch alla terapia orale con ciprofloxacina o sulfametossazolo + trimetoprim.

Il controllo prevedeva la somministrazione di doripenem (500 mg ogni 8 ore in infusione ev). Doripenem è stato tolto dal mercato in Europa nel 2014 per ragioni correlate alla sicurezza/efficacia nelle HAP mentre è attualmente disponibile per il trattamento delle cUTI negli USA.

La durata totale dei trattamenti in studio è stata di 10 giorni (ev più terapia orale opzionale) o fino a 14 giorni per pazienti con batteriemia al baseline. La durata media della terapia è stata di 7-8 giorni.

Risultati (allegato 2a)

La non inferiorità di ceftazidima/avibactam verso doripenem è stata dimostrata sia per l'esito primario per EMA (con margine pre-specificato del $-12,5\%$) sia per gli esiti co-primari previsti per FDA (con un margine del -10%). Il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 95% per la differenza tra i trattamenti per l'esito primario previsto per EMA era in realtà $>0\%$ anche nell'analisi ITT, dimostrando la superiorità di

ceftazidima/avibactam al livello di significatività del 5%. I risultati per l'esito primario erano generalmente coerenti tra le popolazioni mMITT, ME ed eME. Rispetto alle analisi per sottogruppo, pochi pazienti con cUTI senza pielonefrite raggiungevano l'esito primario rispetto a quelli con pielonefrite acuta. Il tasso più elevato di eradicazione microbiologica alla TOC con ceftazidima/avibactam vs doripenem (esito primario EMA) è stato mantenuto alla visita LFU.

In una valutazione esclusivamente descrittiva:

- nei pazienti con patogeni non sensibili alla ceftazidima, i tassi di eradicazione sono risultati simili per ceftazidima/avibactam e doripenem alla visita TOC e numericamente più alti per ceftazidima/avibactam alla visita LFU.
- nei patogeni sensibili alla ceftazidima, i tassi di eradicazione alla visita TOC e LFU sono risultati numericamente più alti con ceftazidima/avibactam.
- per tutti i patogeni i tassi di eradicazione alla TOC sono risultati numericamente più alti per ceftazidima/avibactam verso doripenem.

Studi registrativi:

• **REPROVE (allegato 3)**

E' uno studio di fase III, prospettico, multicentrico (136 centri in 23 paesi), randomizzato, doppio cieco, double dummy che ha coinvolto 879 pazienti adulti ospedalizzati con polmonite nosocomiale (HAP) inclusa la VAP. Lo studio ha un disegno di non inferiorità (con un margine predefinito del $-12,5\%$) verso meropenem.

La popolazione al baseline aveva:

- età media: 62 aa,
- asiatici: 56-54%,
- con compromissione renale moderata-grave (16-50 ml/min): 5%,
- con diagnosi di HAP: 67- 65%, VAP: 33 - 35%,
- Batteriemia: 5 - 4%,
- infezioni monomicrobiche: 29 - 28%,
- polimicrobiche: 19 - 22%.
- con APACHE score, compreso tra 10 -19: 87- 85% e tra 20 - 30: 13 -14%.

L'esito primario era la proporzione di pazienti con risposta clinica (guarigione, fallimento, indeterminata) alla visita TOC (21-25 gg dopo la randomizzazione) nella popolazione cMITT e nella popolazione CE. Gli esiti secondari includevano la risposta clinica alla EOT nella pop cMITT e CE, risposta clinica alla EOT e alla visita TOC nella pop. mMITT, nella pop eME e ME, tutte le cause di mortalità alla visita TOC e al giorno 28 nella pop CE e cMITT; la risposta clinica alla EOT e TOC nei pazienti con patogeni non sensibili alla ceftazidima nella popolazione CE, nella pop. cMITT e ME, risposte micro-

biologiche per paziente e per patogeno alla visita EOT e TOC nella pop mMITT, ME ed eME. Per la definizione delle popolazioni in studio si rimanda all'allegato 3.

Il trattamento prevedeva: ceftazidima/avibactam (2/0,5 g) infusione ev di 2 h ogni 8 ore, mentre il controllo meropenem 1.000 mg infusione ev 30 minuti ogni 8 ore. Le dosi di entrambi i trattamenti sono state aggiustate per pazienti con compromissione renale moderata o grave.

I trattamenti in studio sono stati interrotti dopo un minimo di 7 giorni (21 dosi) e un massimo di 14 giorni (42 dosi).

Risultati (allegato 3a)

Ceftazidima/avibactam è risultato non inferiore a meropenem per l'esito primario in entrambe le popolazioni, cMITT e CE. L'analisi per sottogruppi per l'esito primario non ha evidenziato variazioni associate a caratteristiche legate al paziente, incluso lo stato renale al baseline, tipo di infezione e score APACHE II. I tassi di guarigione erano generalmente simili tra i gruppi e nelle popolazioni in ciascun sottogruppo. I tassi di guarigione clinica per patogeno alla visita TOC erano generalmente simili tra i gruppi di trattamento, con differenze numeriche con ampi intervalli di confidenza tra le specie batteriche individuali. La mortalità per tutte le cause era simile tra i gruppi di trattamento sia alla visita TOC che al giorno 28. La risposta microbiologica positiva per patogeno (eradicazione o presunta eradicazione) alla visita TOC era simile tra i gruppi, con differenze numeriche con ampi intervalli di confidenza tra le specie batteriche individuali. I tassi di infezioni emergenti nella popolazione eME erano bassi in entrambi i gruppi.

Altri studi su ceftazidima/avibactam

Sono stati pubblicati altri studi su ceftazidima/avibactam, che vengono solo brevemente accennati in questa sezione e non approfonditi in dettaglio.

RECLAIM 3, è uno studio di piccole dimensioni con disegno analogo a RECLAIM 1-2 e su una popolazione solo asiatica (ha arruolato 432 pazienti cinesi con cIAI) e ha confermato i risultati precedenti pubblicati per il Reclaim 1-2.

REPRISE invece è uno studio in aperto e verso un comparatore non fisso, ma deciso dallo sperimentatore nell'ambito dello standard di cura, in pazienti con diagnosi di cIAI e cUTI sostenute da patogeni GRAM – resistenti a ceftazidima. La trasferibilità dei risultati nella pratica clinica di questo studio risulta scarsa in quanto il disegno è in aperto e non sono state effettuate analisi

statistiche dei risultati. Infatti a causa dell'impossibilità di reclutare numeri elevati di pazienti con infezioni da patogeni GRAM neg. resistenti, non sono stati effettuati confronti statistici formali. Gli intervalli di confidenza sono mostrati per fornire un contesto per le stime descrittive di efficacia.

Dati complessivi di sicurezza

Il profilo di sicurezza che emerge dagli studi registrativi di ceftazidima/avibactam è risultato simile a quello osservato per ceftazidima da sola.

Gli eventi avversi si sono verificati con una frequenza simile tra i due gruppi di trattamento e di intensità prevalentemente lieve-moderata, interessando perlopiù l'apparato gastrointestinale. I dati di sicurezza negli studi non riportano però analisi statistiche.

Commenti alle prove di efficacia

L'associazione ceftazidima/avibactam è stata studiata solo in studi con disegno di non inferiorità (sebbene nello studio Recapture si dimostri anche la superiorità del farmaco verso doripenem) rispetto ai carbapenemi (verso meropenem, largamente utilizzato nella pratica clinica e doripenem, non in uso in Europa).

La popolazione degli studi non risultava particolarmente critica, sia per quanto riguarda la tipologia di infezioni (ad es. nello studio delle cIAI, prevalevano appendiciti o ascessi) con uno score di gravità generalmente basso, e con percentuali limitate di casi di batteriemia. Inoltre il farmaco è attivo in vitro anche su ceppi di germi multiresistenti (es. produttori di carbapenemasi, ecc.), ma negli studi registrativi questi microrganismi sono scarsamente rappresentati o in taluni casi completamente assenti e l'efficacia clinica del farmaco deriva esclusivamente da piccole serie di casi. Infine l'uso di ceftazidima/avibactam per il trattamento dei pazienti con infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi, che hanno limitate opzioni terapeutiche, è basato sull'esperienza acquisita con la sola ceftazidima e su dati di farmacocinetica/farmacodinamica per ceftazidima/avibactam. La trasferibilità nella pratica clinica dei risultati degli studi registrativi risulta quindi complessa, anche se è comunque vantaggioso disporre di una ulteriore opzione terapeutica nell'ottica di risparmiare i carbapenemi e nelle situazione in cui l'epidemiologia locale indirizzi tale scelta terapeutica.

Costo della terapia

Il costo di una terapia giornaliera con ceftazidima/avibactam è di 222 euro (alla posologia di una fiala ogni 8 ore).

Il costo di un trattamento

- delle cIAI di durata 5 -14 giorni è di 1.110 - 3.108 euro,
- delle cUTI (inclusa la pielonefrite acuta) della durata di 5-10 giorni è di 1.110-2.220 euro,
- delle polmoniti acquisite in ospedale (incluse le VAP) della durata di 7-14 giorni è di 1.554-3.108 euro

I costi sono stati calcolati in base alle dosi previste da scheda tecnica e considerando il prezzo di cessione ospedaliera a flacone.

Valutazioni di altre autorità regolatorie

Nel novembre 2017 il NICE ha espresso una valutazione sull'associazione ceftazidima/avibactam sulla base delle evidenze degli studi Reprise, Reclaim 1-2 e Recapture 1-2 (non erano ancora pubblicati i risultati dello studio Reprove)concludendo che le commissioni locali devono riservare questo trattamento nelle indicazioni registrate, in pazienti con opzioni terapeutiche limitate, tenendo in considerazione i principi dell'antimicrobial stewardship.

Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

Le principali evidenze derivano da 7 RCT di fase III: Reclaim 1-2, Reclaim 3, Recapture 1-2, Reprise, Reprove che hanno valutato l'associazione ceftazidima/avibactam in pazienti affetti da infezioni intra-addominali complicate (cIAI), infezioni complicate delle vie urinarie (cUTI) e infezioni polmonari HAP e VAP. A parte lo studio Reprise, in aperto e verso un comparatore non fisso, ma deciso dallo sperimentatore nell'ambito degli standard di cura, in pazienti con diagnosi di cIAI e cUTI sostenute da germi patogeni GRAM – resistenti a ceftazidima, la cui trasferibilità dei risultati nella pratica clinica è da considerare limitata, in quanto lo studio è in aperto e non sono state effettuate analisi statistiche. Gli altri studi dimostrano la non inferiorità di ceftazidima/avibactam verso un trattamento con carbapenemi (meropenem o doripenem – quest'ultimo non presente in Europa, ma solo negli Stati Uniti) con un profilo di sicurezza paragonabile a quello della ceftazidima.

Il farmaco è attivo in vitro anche su ceppi di germi multiresistenti (es. produttori di carbapenemasi, ecc.), ma negli studi registrativi questi microorganismi sono scarsamente rappresentati o in taluni casi completamente assenti e l'efficacia clinica del farmaco deriva da piccole serie di casi.

La CRF inserisce in Prontuario Terapeutico Regionale l'associazione ceftazidima/avibactam applicando i criteri di rimborsabilità definiti da AIFA e cioè limitatamente al trattamento delle infezioni urinarie complicate (inclusa la pielonefrite) con documentata resistenza ad un trattamento di prima linea e al trattamento delle infezioni addominali complicate, delle polmoniti nosocomiali (inclusa la VAP), o di altre infezioni in pazienti con opzioni terapeutiche limitate, in cui vi sia sospetto o certezza di infezioni sostenute da batteri Gram negativi aerobi resistenti.

Il farmaco è prescrivibile con scheda di prescrizione AIFA cartacea, riservata all'infettivologo o a specialisti con competenza infettivologica ad hoc identificati dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO).

La CRF inserisce inoltre in PTR la scheda di prescrizione cartacea regionale che aggiunge alla scheda AIFA le seguenti considerazioni:

- l'uso di ceftazidima/avibactam dovrebbe essere scoraggiato nella terapia empirica.
 - il suo utilizzo in alternativa a quello dei carbapenemi dovrebbe essere considerato e definito in accordo con i modelli di antimicrobial stewardship e sulla base della epidemiologia locale.
- Nell'ambito di tali indicazioni, va considerata la scelta del regime terapeutico che presenti il miglior rapporto costo/opportunità.

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

Bibliografia di riferimento

- [EPAR Ceftazidima/Avibactam]
- [RCP Ceftazidima/Avibactam]
- [RECLAIM 1-2]. Mazuski et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clinical Infectious disease* 2016; 62: 1380-1388.
- [RECLAIM 3]. Qin et al. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia. *Int J Antimicrobial agents* 2017 May; 49 (5):579-588.
- [RECAPTURE 1-2]. Wagenlehner et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clinical Infectious disease* 2016; 63: 754-762.
- [REPROVE]. Torres et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018 Mar;18(3):285-295.
- [REPRISE]. Carmeli et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 2016 Jun;16(6):661-673.
- [NICE Ceftazidime/Avibactam]. Evidence Summary published date: november 2017.

Allegato 1_ RECLAIM 1-2

	<p>2 RCT IDENTICI DI FASE III MULTICENTRICI (136 CENTRI IN 30 PAESI) RANDOMIZZATI, PROSPETTICI, DOUBLE DUMMY, CONTROLLATI IN DOPPIO CIECO. STUDIO DI NON INFERIORITÀ VS MEROPENEM.</p> <p>Margine di NON inferiorità: -12,5%</p> <p>Analisi Stratificate in base allo score APACHE II (≤ 10 o > 10 o ≤ 30) e della localizzazione del centro</p>
P	<p>Criteri di inclusione: età 18-90 aa (India 18-65 aa), ospedalizzati, con diagnosi di cIAI che richiedessero un intervento chirurgico o un drenaggio percutaneo entro 24 ore prima o dopo la randomizzazione.</p> <p>Criteri di esclusione: perforazioni intestestinali traumatiche sottoposte a chirurgia entro 12 ore, perforazioni di ulcere gastroduodenali sottoposte a chirurgia entro 24 ore, processi intra-addominali la cui causa primaria non sia infettiva, ascessi della parete addominale, ostruzione intestinale o ischemia dell'intestino senza perforazione, colecistite semplice o gangrene senza rottura, appendicite semplice, colangite acuta suppurativa, pancreatite necrotizzante infetta o ascessi pancreatici.</p> <p>Popolazione al baseline: età media: 49-50 aa, razza bianca 77-76%, Apache II score ≤ 10: 84-83%, > 10 a ≤ 30: 15% e > 30 1-0%). Appendicite perforata o ascessi: 41,9-40,7%, perforazioni gastriche e duodenali acute: 18,5-18,9%, Colecistiti: 16,7-14,7%; diverticoliti: 6,7-9,9%. Infezioni monomicrobiche: 40-39%, polimicrobiche: 40%. Il 13,5% aveva un patogeno Gram – resistente alla ceftazidima, nella maggior parte dei casi E. Coli o Klebsiella Pneumoniae). Pazienti con compromissione renale moderata (CrCl > 30 a ≤ 50 mL/min): 7,9-8,2%). Batteriemia: 4,2-2,7%.</p>
I	<p>Ceftazidima + Avibactam (2 g+0,5) ogni 8 ore in infusione ev di almeno 2 ore seguito da Metronidazolo (0,5 g) ogni 8 ore infus. ev di almeno 1 h (N= 532, mMITT= 413, MITT= 520, CE= 410). N=476 Late Follow up.</p>
C	<p>Meropenem (1 g) ogni 8 ore in infusione ev di almeno 30 min (N=534, mMITT= 410, MITT= 523, CE= 416). N=477 Late follow up</p>
O	<p>Esito 1rio: guarigione clinica alla visita TOC (valutazione a 28-35 gg dopo l'inizio del trattamento) nella pop mMITT, MITT e CE</p> <p>Esiti 2ri principali: guarigione clinica alle visite EOT (fine del trattamento), e alla fine del follow up (LFU, 42-49 gg dopo la randomizzazione), risposta microbiologica alla EOT, TOC, LFU. Analisi di sicurezza.</p>
T	<p>5-14 giorni</p>

Caratteristiche principali delle popolazioni in studio:

- **MITT:** tutti i pazienti con cIAI e che hanno ricevuto il farmaco.
- **mMITT:** tutti i pazienti con cIAI e avevano almeno un patogeno GRAM negativo identificato all'ingresso dello studio (indipendentemente dalla suscettibilità dell'isolato).
- **CE:** principalmente soggetti con diagnosi appropriata di CIAI, che hanno ricevuto terapia da più di 48 ore o da meno di 48 ore se si è verificata una reazione avversa che ha determinato l'interruzione del trattamento, valutazione alla visita EOT, TOC, o LFU con una risposta clinica di guarigione o fallimento, senza deviazioni importanti dal protocollo.

Allegato 1 a. RECLAIM 1-2_ Risultati esito 1rio e 2ri

Esito 1rio: Guarigione alla TOC	Ceftazidima + Avibactam + metronidazole (N,%)	Meropenem (N,%)
	mMITT= 413, MITT= 520, CE= 410	mMITT= 410, MITT= 523, CE= 416
Pop mMITT	337 (81,6)	349 (85,1)
Diff % (95% CI)	- 3,5 (-8,64 a + 1,58)	
Pop MITT	429 (82,5)	444 (84,9)
Diff % (95% CI)	- 2,4 (-6,90 a + 2,10)	
Pop CE	376 (91,7)	385 (92,5)
Diff % (95% CI)	- 0,8 (-4,61 a + 2,89)	
Esiti 2ri		
Guarigione alla EOT		
Pop mMITT	361 (87,4)	379 (92,4)
Diff % (95% CI)	- 5,0 (-9,24 a - 0,93)	
Pop MITT	459 (88,3)	482 (92,2)
Diff % (95% CI)	- 3,9 (-7,57 a -0,29)	
Pop CE	381 (92,9)	396 (95,2)
Diff % (95% CI)	Non riportato	
Guarigione alla visita LFU		
Pop mMITT	340 (82,3)	347 (84,6)
Diff % (95% CI)	- 2,3 (-7,41 a + 2,79)	
Pop MITT	429 (82,5)	436 (83,4)
Diff % (95% CI)	- 0,9 (-5,45 a + 3,72)	
Pop CE	369 (90,0)	376 (90,4)
Diff % (95% CI)	Non riportato	
Guarigione alla TOC nella mMITT		
E.Coli, <i>resist. alla ceftazidima</i>	(N=24)	(N=37)
	19 (79,2)	31 (83,8)
Diff % (95% CI)	- 4,6 (-26,77 a + 14,86)	
Klebsiella pneumoniae, <i>resistenti alla ceftazidima</i>	(N=13)	(N=13)
	10 (76,9)	9 (69,2)
Diff % (95% CI)	7,7 (-27,10 a + 40,96)	
Pseudomonas Aeruginosa, <i>resistenti alla ceftazidima</i>	(N=2)	(N=4)
	2 (100)	4 (100)
Diff % (95% CI)	0,0 (-69,74 a + 53,54)	

Allegato 2 _ RECAPTURE 1-2

	<p>2 RCT IDENTICI DI FASE III MULTICENTRICI (160 CENTRI IN 25 PAESI) RANDOMIZZATI, A GRUPPI PARALLELI, DOUBLE DUMMY, CONTROLLATI IN DOPPIO CIECO. STUDIO DI NON INFERIORITÀ VS DORIPENEM.</p> <p>Margine di NON inferiorità: -12,5% per EMA; -10% per FDA.</p> <p>Analisi Stratificate per tipologia di infezione (pielonefrite acuta o cUTI) e localizzazione centro.</p>
P	<p>Criteri di inclusione: pz tra i 18-90 aa, con segni e sintomi di infezione complicata delle basse vie urinarie o pielonefrite acuta di gravità tale da richiedere l'ospedalizzazione per il trattamento per via endovenosa, in presenza di piuria (>10 globuli bianchi per campo) e di una urinocoltura positiva nelle 48 ore antecedenti il basale ($\geq 10^5$ CFU/ml per 1-2 uropatogeni GRAM – negativi noti per essere sensibili al trattamento antibiotico in esame).</p> <p>Criteri di esclusione: ostruzione completa di una parte del tratto urinario, ascesso peri-o intra-renale, prostatite, sintomi di UTI potenzialmente attribuibile ad un altro processo, reflusso vescicouretrale, clearance della creatinina ≤ 30 ml/min (incluso paziente in dialisi).</p> <p>Popolazione al baseline: 51,4-53,3 aa, razza bianca 81,7-84,2%, cUTI senza pielonefrite: 27-29%, pielonefrite: 73,71%, batteriemia: 9,7-7,9%, febbre: 39,9-36%. Compromissione renale moderata: 10,7-8,4%, comprom. Severa: 0,3-0,7%. Patogeni isolati nelle urine al baseline: Enterobacteriaceae 95,7-95%, di cui E.Coli 74,3-73,4%, Klebsiella Pneumoniae: 11,2-13,4%, Enterobacteriaceae ESBL +: 18,6-19,7%. Pseudomonas Aeruginosa: 4,6-4,8%.</p>
I	<p>Ceftazidime + avibactam (2/0,5 g ogni 8 ore infusione ev). Dopo 5 gg, in presenza di pre-specificati criteri di miglioramento clinico, switch a terapia os con ciprofloxacina o sulfametossazolo+trimetoprim. (N=516, mMITT= 393, ME= 286, eME= 292)</p>
C	<p>Doripenem (500 mg ogni 8 ore in infusione ev) (N=517, mMITT= 417, ME=298, eME=311)</p>
O	<p>EMA Esito 1rio: risposta microbiologica alla visita TOC nella pop mMITT.</p> <p>FDA Esiti co-primari: (1) risoluzione sintomatica basata su questionario PSAQ al giorno 5; (2) eradicazione microbiologica e risoluzione sintomatica alla visita TOC (21-25 gg dopo randomizzazione) nella pop mMITT.</p> <p>Esiti 2ri: risposta microbiologica al termine della terapia ev (EOT) e al LFU (45-52 gg dopo randomizzazione); risposta microbiologica per patogeno alla visita TOC e LFU, guarigione clinica alle visite EOT, TOC e LFU, guarigione clinica alle visite EOT, TOC e LFU, Sicurezza.</p>
T	<p>10 giorni (14 in caso di batteriemia).</p>

Caratteristiche principali delle popolazioni in studio:

- **mMITT**= tutti i pazienti con una diagnosi confermata di cUTI e una urinocoltura positiva all'ingresso dello studio definita come una concentrazione di un patogeno GRAM negativo $\geq 10^5$ CFU/mL e non più di 2 specie di microorganismi identificati all'ingresso dello studio nell'urinocoltura, indipendentemente dal conteggio delle colonie;
- **ME**= popolazione mMITT che ha ricevuto una terapia da più di 48 ore, con più dell'80% dello schema di antibiotico o ha ricevuto meno di 48 ore prima di interrompere il trattamento per una reazione avversa, non ha deviazioni importanti dal protocollo di studio, ha una valutazione microbiologica, non aveva ricevuto in linea di massima terapie precedenti, aveva 1 o al massimo 2 isolati GRAM negativi uropatogeni sensibili ad entrambe le terapie dello studio.
- **eME**=tutti i pazienti che avevano i criteri previsti per la popolazione ME, con l'eccezione che il patogeno al baseline non doveva essere sensibile ad entrambe le terapie in studio.

Allegato 2a_RECAPTURE 1-2 _ Risultati esito 1rio e 2ri nella popolazione mMITT

Esiti 1ri	Ceftazidima + Avibactam mMITT=393, ME= 286, eME= 292	Doripenem mMITT= 417, ME=298,ME=311
FDA esiti co-primari		
Risoluz. sintomatica con PSAQ al 5° giorno	276 (70,2)	276 (66,2)
Diff % (95% CI)	4,0 (-2,39 a + 10,42)	
Eradicazione microbiologica e risoluz. sintomatica alla visita TOC	280 (71,2)	269 (64,5)
Diff % (95% CI)	6,7 (0,30 a 13,12)	
Risposta microbiologica favorevole per pz alla TOC	304 (77,4)	296 (71,0)
Diff % (95% CI)	6,4 (0,33 a + 12,36)	
Risoluzione sintomatica riportata dal pz alla TOC	332 (84,5)	360 (86,3)
Diff % (95% CI)	- 1,9 (-6,78 a + 3,02)	
EMA, esito 1rio		
Risposta microbiologica favorevole per pz alla TOC	304 (77,4)	296 (71,0)
Diff % (95% CI)	6,4 (0,33 a + 12,36)	
Esiti 2ri clinici— guarigione clinica determinata dallo sperimentatore		
EOT	378 (96,2)	407 (97,6)
Diff % (95% CI)	- 1,4 (-4,07 a + 1,02)	
TOC	355 (90,3)	377 (90,4)
Diff % (95% CI)	-0,1 (-4,23 a + 4,03)	
LFU	335 (85,2)	350 (83,9)
Diff % (95% CI)	1,3 (-3,71 a + 6,30)	
Guarigione clinica alla TOC in pz con un isolato sensibili alla ceftazidima	287/316 (90,8)	295/326 (90,5)
Diff % (95% CI)	0,3 (-4,3 a + 4,9)	
Guarigione clinica alla TOC in pz con un isolato non sensibili alla ceftazidima	67/75 (89,3)	75/84 (89,3)
Diff % (95% CI)	0,0 (-10,4 a + 10,1)	

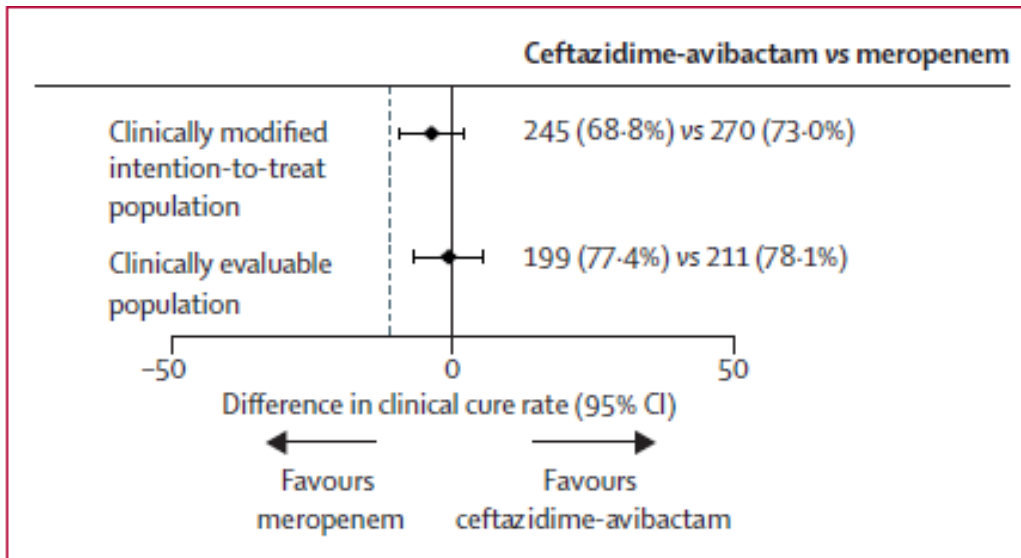
Allegato 3_ REPROVE

	<p>RCT DI FASE III, PROSPETTICO, MULTICENTRICO (136 CENTRI IN 23 PAESI), RANDOMIZZATO, DOPPIO CIECO, DOUBLE DUMMY . STUDIO DI NON INFERIORITÀ VS MEROPENEM IN PZ ADULTI OSPEDALIZZATI CON POLMONITE NOSOCOMIALE INCLUSA VAP. Margine di non inferiorità: - 12,5%.</p> <p>Analisi stratificata per tipologia di infezione e localizzazione del centro.</p>
P	<p>Criteri di inclusione: pz 18-90 aa, con polmonite nosocomiale, def come polmonite con insorgenza di sintomi \geq 48 ore dopo l'ammissione o $<$ 7 giorni dopo la dimissione da una struttura di assistenza ospedaliera. Polmonite da respirazione assistita VAP è stata definita come una infezione del parenchima polmonare con insorgenza sintomi \geq 48 ore dopo l'intubazione endotracheale e la ventilazione meccanica. Diagnosi di polmonite nosocomiale era basata sulla valutazione clinica, che include infiltrate nuovi o peggiorati al RX torace ottenuta entro 48 ore dalla randomizzazione, e almeno un segno sistemico (febbre – temperature $>38^{\circ}\text{C}$- o ipotermia – temperature rettale interna $<35^{\circ}\text{C}$), numero di globuli bianchi $>10.000/\text{mm}^3$ o $<4500/\text{mm}^3$ o $>15\%$ forme di banda) e due segni o sintomi respiratori di polmonite.</p> <p>Criteri di esclusione: infezioni causate da GRAM + da soli o da altri patogeni che non ci si attende rispondano a CAZ-AVI o meropenem, o entrambi e infezioni che ci si attende richiedano più di 14 gg di terapia.</p> <p>Popolazione al baseline: 62 aa, asiatici 56-54%, compromissione renale moderata-grave (16-50 ml/min): 5%, HAP 67-65%, VAP 33-35%, batteriemia 5-4%, infez monomicrobiche: 29-28%, polimicrobiche: 19-22%. APACHE score: 10-19: 87-85%, 20-30: 13-14%.</p>
I	<p>Ceftazidime + avibactam (2 /0,5 g) infusione ev di 2 h ogni 8 h (N=409, MITT 401, cMITT=356, CE=257, mMITT=171, eME=125)</p>
C	<p>Meropenem 1000 mg infusione ev 30 min ogni 8 h (N=408, MITT 401, cMITT=370, CE=270, mMITT=184, eME=131)</p>
O	<p>Esito 1rio: Risposta clinica (guarigione, fallimento, indeterminato) alla visita TOC (21-25 gg dopo la randomizzazione, nella pop cMITT e nella pop CE</p> <p>Esiti 2ri principali: risposta clinica alla EOT nella pop cMITT e CE, risposta clinica alla EOT e alla visita TOC nella pop mMITT, nella pop eME e ME, tutte le cause di mortalità alla visita TOC e al giorno 28 nella pop CE e cMITT</p>
T	<p>7-14 giorni</p>

Caratteristiche principali delle popolazioni in studio:

- **MITT**=comprende i pazienti che hanno raggiunto i criteri minimi di reclutamento previsti per la malattia (sulla base dei criteri di inclusione) e hanno assunto il farmaco.
- **mMITT**= pazienti della popolazione MITT e con la presenza di un isolato di patogeno GRAM negativo, esclusi i pazienti che non ci si aspetta rispondano ad entrambi i trattamenti.
- **cMITT**= comprende i pazienti che hanno raggiunto i criteri minimi di reclutamento previsti per la malattia (sulla base dei criteri di inclusione) con uno o più patogeni eleggibili GRAM negativi o quelli senza alcun patogeno identificabile (sono stati esclusi i pazienti con un solo patogeno non a target).
- **CE**= comprende pazienti nella popolazione cMITT che hanno ricevuto un adeguato ciclo di trattamento e hanno avuto un esito clinicamente valutabile all'interno della finestra prevista, nessuna deviazione dal protocollo che potrebbe influire sulla valutazione dell'efficacia e alcun uso concomitante o precedente di antibiotici.

Allegato 3a _REPROVE _ Risultati esito 1rio_tassi di guarigione clinica alla visita TOC



La linea tratteggiata indica il limite di non inferiorità del -12,5%