

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 1209/2002)

Documento relativo a:

ERTAPENEM

Luglio 2007

Ertapenem

Azione del farmaco e indicazioni registrate

Ertapenem è un composto β -lattamico della famiglia dei carbapenemi che agisce inibendo la sintesi della parete batterica. Il farmaco si è dimostrato attivo nei confronti dei microrganismi Gram- produttori di β -lattamasi a spettro esteso; il suo spettro d'azione è più ristretto rispetto agli altri carbapenemi (imipenem e meropenem), in quanto non è attivo verso i batteri Gram- aerobi non fermentanti.

Per la valutazione della sensibilità "in vitro" il CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, ex NCCLS) fornisce breakpoints interpretativi per Enterobacteriaceae (nei confronti delle quali l'attività del farmaco viene dal CLSI considerata "assimilabile" a quella di meropenem o imipenem), per *Staphylococcus spp.* (l'attività del farmaco verso un ceppo di *Staphylococcus spp.* può comunque essere desunta dal suo comportamento nei confronti della oxacillina/meticillina), per *Streptococcus pneumoniae* (attività "assimilabile" a quella di meropenem o imipenem), per *Haemophilus influenzae* (attività "sovrapponibile" a quella di imipenem) e per gli streptococchi beta-emolitici.

Ertapenem non è attivo nei confronti di stafilococchi meticillino-resistenti, enterococchi, Gram – aerobi non fermentanti (*Acinetobacter* e *Pseudomonas aeruginosa*), *Clostridium difficile* e lattobacilli.

Il farmaco, di autorizzazione EMEA, è indicato:

a) nel trattamento delle seguenti infezioni quando sono causate da batteri con sensibilità accertata o molto probabile ad ertapenem e quando è richiesta la terapia parenterale:

- infezioni intraddominali
- polmonite acquisita in comunità (CAP)
- infezioni ginecologiche acute
- infezioni della cute e dei tessuti molli del piede diabetico

b) negli adulti per la profilassi dell'infezione del sito chirurgico dopo chirurgia coloretale elettiva.

Trattamenti di riferimento disponibili per la patologia elencata

Sono disponibili, per tutte le indicazioni sopracitate, numerosi trattamenti di provata efficacia come riportati nelle Linee Guida Internazionali di riferimento.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Polmonite acquisita in comunità (CAP)

- 2 RCT, in doppio cieco, in cui ertapenem 1 g/die ev è stato confrontato verso ceftriaxone 1 g/die ev. I due RCT hanno arruolato complessivamente 866 pazienti adulti (≥ 18 anni), ospedalizzati, con evidenze cliniche e radiografiche di CAP, che necessitano di terapia antimicrobica parenterale e solo se l'infezione sia causata da un patogeno sensibile agli antibiotici in esame, stratificati per età e per gravità (25% con infezione grave). I due RCT sono studi di equivalenza che accettano, per intervallo di confidenza al 95%, differenze, nelle risposte per l'endpoint primario, \leq a $\pm 10\%$. L'endpoint primario è di tipo clinico (percentuale di pazienti con risposta clinica favorevole alla visita TOC); gli endpoint secondari sono sia di tipo clinico (percentuale di pazienti con risposta clinica favorevole al termine della terapia parenterale) sia di tipo microbiologico (percentuale di pazienti con risposta microbiologica favorevole (eradicazione documentata o presunta) alla visita TOC) e il profilo di sicurezza. L'analisi complessiva dei dati derivanti dai due studi è stata eseguita su 658 pazienti per la valutazione dell'efficacia clinica. Dai risultati emerge che le percentuali di pazienti con risposta clinica sono simili nei due gruppi (85,7% nel gruppo ertapenem vs 89,5% nel gruppo ceftriaxone). Non sono emerse differenze nelle risposte relative alla gravità dell'infezione (numerosità del campione probabilmente non adeguata per tale obiettivo) e all'età. La durata media della terapia parenterale, prima di poter passare a quella orale prevista nel protocollo, è stata di 4 giorni in entrambi i gruppi.

Trattamento delle infezioni intraddominali

Per questo impiego ertapenem è stato valutato in due RCT; entrambi sono studi di non-inferiorità, che prevedono che l'IC95% della differenza nelle percentuali di risposta tra i gruppi debba contenere lo zero e che il limite inferiore dell'IC non possa essere un valore $< -15\%$.

- un RCT di fase III, in doppio cieco, che ha confrontato ertapenem 1 g/die ev verso piperacillina/tazobactam 3,375 g x 4/die; il dosaggio del farmaco di confronto è diverso da quello

autorizzato ed attualmente impiegato in Europa. Lo studio ha arruolato 665 pazienti adulti (≥ 18 anni) con evidenza di infezioni intraddominali, che necessitano di chirurgia in aperto o laparoscopica. Dei 665 pazienti inclusi, che sono stati stratificati per punteggio APACHE II (< 15 o ≥ 15) o per diagnosi, il 43% era affetto da appendicite acuta complicata. Gli endpoint valutati sono di tipo clinico (guarigione) e microbiologico, oltre al profilo di sicurezza. I pazienti valutabili dal punto di vista clinico sono 615, di cui l'86% presenta infezioni polimicrobiche miste, mentre dal punto di vista microbiologico sono solamente 396 pazienti. La durata del trattamento è di 6 – 7 giorni in entrambi i gruppi. Al termine dello studio, i risultati in termini di risposta clinica (79,3% per ertapenem vs 76,2% per piperacillina/tazobactam) sono sovrapponibili, anche nell'analisi ITT. L'analisi per le infezioni gravi non è stata eseguita (numeri troppo piccoli, studio non programmato per questo tipo di valutazione) ed inoltre non sono state riscontrate differenze nel trattamento delle appendiciti complicate.

- un RCT di fase III condotto su 370 pazienti adulti (≥ 18 anni) ospedalizzati, con infezioni intraddominali che necessitano di chirurgia in aperto o laparoscopica; il confronto è tra ertapenem 1 g/die ev per 2 giorni seguiti da 1 g/die im verso piperacillina/tazobactam 3,375 g x 4/die ev oppure 4,5 g x 3/die ev.

L'endpoint primario valutato è la percentuale di risposte cliniche tra i pazienti valutabili clinicamente e microbiologicamente alla visita TOC (test of cure) effettuata due settimane dopo il completamento della terapia, con esclusione dei pazienti con risposta clinica indeterminata. Gli endpoint secondari sono sia clinici sia microbiologici, oltre il profilo di sicurezza. La durata mediana della terapia è di 6 giorni in entrambi i gruppi. I pazienti valutabili per le analisi finali sono solo 233 (63%). Dalle percentuali di pazienti con risposta clinica (90% per ertapenem vs 94% per piperacillina/tazobactam) emerge che il trattamento con ertapenem 1g/die ev è non-inferiore al trattamento con piperacillina/tazobactam.

Trattamento delle infezioni ginecologiche/ostetriche acute

Per questo impiego risulta sia stato pubblicato un solo studio:

- un RCT, in doppio cieco, che ha incluso 412 pazienti (≥ 16 anni), di cui l'85% affette da infezioni pelviche acute, che necessitano di almeno 3 giorni di terapia antibiotica ev; le infezioni diagnosticate erano nella maggior parte dei casi endometriti e solamente il 26% delle pazienti era affetto da infezioni gravi. I trattamenti confrontati sono stati: ertapenem 1g/die ev verso piperacillina/tazobactam 3,375 g x 4/die (dosaggio non impiegato in Europa). Si tratta di uno studio di non-inferiorità che prevede che l'IC della differenza nelle % di risposta tra i gruppi debba contenere lo zero e che il limite inferiore dell'IC non possa essere $< -10\%$. Gli endpoint valutati sono di tipo clinico (guarigione) e microbiologico, oltre al profilo di sicurezza. La durata mediana della terapia è di 4 giorni in entrambi i gruppi. Nella popolazione clinicamente valutabile (316 pazienti), il 93,9% delle pazienti trattate con ertapenem ed il 91,5% di quelle trattate con piperacillina/tazobactam sono state considerate guarite; mentre nella popolazione mITT (402 pazienti) le percentuali scendono rispettivamente all'86% ed all'88%. Non è stata evidenziata alcuna differenza di risposta legata alla diagnosi ed alle infezioni polimicrobiche.

Trattamento delle infezioni del piede diabetico

Per questo impiego risulta pubblicato un solo studio:

- un RCT, che ha arruolato 586 pazienti adulti diabetici (di tipo 1 o 2), con infezione del piede, da moderata a grave, da richiedere terapia antibiotica ev; in particolare il 67% dei pazienti era affetto da infezioni moderate ed il 33% da infezioni gravi. I trattamenti confrontati sono stati: ertapenem 1 g/die ev verso piperacillina/tazobactam 3,375 g x4/die ev oppure 4,5 g x3/die. Si tratta di uno studio di non-inferiorità che prevede che l'IC95% della differenza nelle percentuali di risposta tra i gruppi debba contenere lo zero e che il limite inferiore dell'IC non possa essere un valore $< -15\%$. L'endpoint primario valutato è la percentuale di pazienti con risposta clinica favorevole (guarigione o miglioramento) al termine della terapia endovena; gli endpoint secondari sono sia clinici (percentuale di pazienti con risposta clinica favorevole al follow-up) sia microbiologici (percentuale di pazienti con risposta microbiologica favorevole (eradicazione documentata o presunta al follow-up) e il profilo di sicurezza. La durata media della terapia ev nei pazienti trattati con ertapenem è stata di 11,1 giorni e di 11,3 giorni per quelli trattati con piperacillina/tazobactam. I risultati, desunti dai 445 pazienti clinicamente valutabili al termine della terapia antibiotica ev e dai 402 pazienti al follow-up, sono sovrapponibili fra i due trattamenti (anche nell'analisi mITT).

Profilassi dell'infezione del sito chirurgico dopo chirurgia coloretale elettiva

Per questo impiego risulta pubblicato un solo studio:

-un RCT, in doppio cieco, multicentrico, che ha arruolato 1002 pazienti adulti (≥ 18 anni) candidati ad essere sottoposti a chirurgia coloretale elettiva. I trattamenti confrontati sono ertapenem 1 g ev verso cefotetan 2 g ev.

Si tratta di uno studio di non-inferiorità, per il quale sono emersi molti dubbi interpretativi considerato l'alto tasso di insuccessi ottenuto in entrambi i gruppi rispetto all'atteso. In ogni caso tutte le Linee Guida di riferimento non prevedono e non raccomandano l'impiego di carbapenemi nella profilassi antibiotica in chirurgia.

Sicurezza

Gli eventi avversi più frequenti correlati al trattamento con ertapenem e riportati negli studi clinici sono reazioni nel sito di infusione, diarrea, nausea e alterazioni dei valori di laboratorio (incremento di ALT e AST, ALP e anemia). Sono stati anche segnalati rash, orticaria, neutropenia ed episodi convulsivi (7 episodi su 2000 pazienti trattati con ertapenem). La percentuale dei pazienti in trattamento con ertapenem che hanno dovuto interrompere la terapia è simile a quella dei pazienti trattati con piperacillina/tazobactam o ceftriaxone (circa 4%).

Conclusione

In base alla documentazione oggi disponibile e considerando che le casistiche trattate negli studi riguardano per la maggior parte infezioni non gravi, la CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito nel PTR con richiesta motivata personalizzata, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- a. terapia mirata delle infezioni di cute e tessuti molli del piede diabetico.
- b. infezioni intraddominali e ginecologiche di origine extraospedaliera non gravi quando si sospetti un microrganismo produttore di ESBL (es. paziente portatore di catetere urinario, degenza protratta in case di riposo, recente trattamento antibiotico con cefalosporine e/o fluorochinoloni).

Inoltre non è ad oggi giustificato l'impiego di ertapenem nella CAP e nella profilassi dell'infezione del sito chirurgico dopo chirurgia coloretale elettiva, poiché in tali condizioni patologiche sono da preferire le alternative terapeutiche efficaci di riferimento che presentano anche un miglior rapporto costo-beneficio ed i dati per l'impiego nelle infezioni urinarie complicate non sono sufficienti a supportare l'utilizzo in quest'ambito.

Bibliografia

1. Ortiz Ruiz G. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies. *J Antimicrob Chemoter* 2004; 53 Suppl 2: 59 – 66
2. Solomkin J. et al. Ertapenem versus piperacillin-tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 2003; 237 (2): 235 – 45.
3. Dela Pena AS et al. Efficacy and safety of ertapenem versus piperacillin-tazobactam for the treatment of intra-abdominal infections requiring surgical intervention. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(4):567-74
4. Roy S et al. Ertapenem once a day versus piperacillin-tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized, double-blind study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2003;11(1):27-37
5. Lipsky BA et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005; 366(9498):1695-703.
6. Itani KM et al. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. *N Engl J Med.* 2006; 355(25):2640-51.
7. Wells W.G. et al. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriated oral therapy. *J Antimicrob Chemoter* 2004; 53 Suppl 2 : 67 - 74
8. Invanz (Ertapenem) Scientific discussion EMEA
9. Invanz (Ertapenem). Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Documento approvato nella seduta della CRF del 5 luglio 2007