

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Ceftazidima + Avibactam

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5707161	Zavicefta	Embalagens de 10 frascos para injetáveis, contendo pó para concentrado para solução para perfusão a 2000 mg + 500 mg	Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Data de autorização: 14/08/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Classificação Farmacoterapêutica: 1.1.2.3 - Cefalosporinas de 3ª. geração

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Zavicefta é indicado em adultos para o tratamento das seguintes infeções:

- Infeção complicada intra-abdominal (IcIA)
- Infeção complicada das vias urinárias (IcVU), incluindo pielonefrite
- Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV)

Zavicefta é também indicado para o tratamento de infeções devido a organismos aeróbios Gram-negativos em doentes adultos com opções de tratamento limitadas

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação – Tratamento de infeções devido a organismos aeróbios Gram-negativos em doentes adultos com opções de tratamento limitadas.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Tratamento de doentes adultos com infeções devido a organismos aeróbios Gram-negativos resistentes aos carbapenemos.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [infomed](http://infomed.pt).

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Vantagem terapêutica acrescentada face ao tratamento com colistina.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Zavicefta (Ceftazidima + avibactam) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	A ceftazidima inibe a síntese dos peptidoglicanos da parede celular bacteriana, ao ligar-se às proteínas de ligação à penicilina (PLPs), o que leva à lise e morte celular bacteriana. O avibactam é um inibidor das beta-lactamases, não beta-lactâmico, que atua pela formação de uma ligação covalente com a enzima que é estável à hidrólise. Inibe tanto as beta-lactamases da classe A e classe C de Ambler, bem como algumas enzimas da classe D, incluindo beta-lactamases de espectro alargado (BLEAs), carbapenemases KPC e OXA-48, e enzimas AmpC. O avibactam não inibe as enzimas da classe B (metalo-beta-lactamases) e não é capaz de inibir muitas das enzimas da classe D. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Colistina
Valor terapêutico acrescentado	Tendo sido analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado da associação de ceftazidima mais avibactam para o tratamento de doentes adultos com infeções devido a organismos aeróbios Gram-negativos resistentes aos carbapenemos, foi considerado que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável. Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos: – Uma comparação indireta naïve entre a associação ceftazidima-avibactam e a colistina, em doentes com infeções a Enterobactereaceas resistentes aos carbapenemos, sugeriu que a associação ceftazidima-avibactam apresenta maior eficácia e menor toxicidade. – Uma comparação indireta naïve entre a associação ceftazidima-avibactam e a colistina, em doentes com infeções a Pseudomonas resistentes aos carbapenemos, sugeriu que a associação ceftazidima-avibactam apresenta igual eficácia e menor toxicidade. – A associação ceftazidima-avibactam pode ser uma opção na população de doentes com infeções por Enterobactereaceas ou Pseudomonas, que são resistentes aos carbapenemos e são sensíveis à associação ceftazidima-avibactam.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Ceftazidima + avibactam vs colistina
Tipo de análise	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e

atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Wagenlehner FM et al. Ceftazidime-avibactam Versus Dorinex for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 63(6): 754–762.
3. Torres A 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; 18: 285–295
4. Carmeli Y 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 randomized, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 661–673.
5. Mazuski JE 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 Diseases* 2016; 62(11): 1380–1389.
6. Qin X et al. A randomized, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults in Asia. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2017; 49: 579–588.
7. Stone GG et al. In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Isolates in a Phase 3 Open-Label Clinical Trial for Complicated Intra-Abdominal and Urinary Tract Infections Caused by Ceftazidime-Nonsusceptible Gram-Negative Pathogens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2017; 61(2): e01820-16.
8. Mendes RE et al. Molecular B-lactamase Characterization of Aerobic Gram-Negative Pathogens Recovered from Patients Enrolled in the Ceftazidime-Avibactam Phase 3 Trials for Complicated Intra-abdominal Infections, with Efficacies Analyzed against Susceptible and Resistant Subsets. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2017; 61(6): e02447-16.
9. Castón JJ, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P, Loeches B, Tabares S, Temkin L, Torre-Cisneros J, Paño-Pardo JR. 2017. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis* 59:118 –123.
10. Shields RK, et al. 2017. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 61: e00883-17.
11. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ, Nguyen MH. 2016. Clinical outcomes, drug toxicity, and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for

carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Clin Infect Dis 63:1615–1618.

12. Krapp F, Grant JL, Sutton SH, Ozer EA, Barr VO. 2017. Treating complicated carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections with ceftazidime/avibactam: a retrospective study with molecular strain characterisation. Int J Antimicrob Agents 49:770 –773.
13. Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, Benito N, Giannella M, Gilarranz R, Jeremiah C, Loeches B, Machuca I, Jiménez-Martín MJ, Martínez JA, Mora-Rillo M, Navas E, Osthoff M, Pozo JC, Ramos Ramos JC, Rodríguez M, Sánchez-García M, Viale P, Wolff M, Carmeli Y. 2017. Ceftazidime avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem resistant organisms. Antimicrob Agents Chemother 61:e01964-16
14. King M, Heil E, Kuriakose S, Bias T, Huang V, El-Beyrouy C, McCoy D, Hiles J, Richards L, Gardner J, Harrington N, Biason K, Gallagher JC. 2017. Multicenter study of outcomes with ceftazidime-avibactam in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Antimicrob Agents Chemother 61:e00449-17.
15. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, Kalayjian RC, Watkins RR, Doi Y, Kaye KS, Fowler VG, Jr, Paterson DL, Bonomo RA, Evans S, Antibacterial Resistance Leadership Group. 2018. Colistin vs. ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis 66:163–171.