REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE

Infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

EMBLAVEO (AZTREONAM + AVIBACTAM)

Tratamento de infeções causadas por microrganismos Gram-negativo aeróbios em doentes adultos com opções de tratamento limitadas.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

15/11/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 11/11/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Aztreonam + Avibactam

Nome do medicamento: Emblaveo

Apresentação: *10 frascos para injetáveis, contendo pó para concentrado para solução para perfusão, doseado a 1.5 g + 0.5 g, registo n.º 5879721*.

Titular da AIM: Pfizer Europe MA EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Tratamento de infeções causadas por microrganismos Gram-negativo aeróbios em doentes adultos com opções de tratamento limitadas.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Emblaveo (Aztreonam + Avibactam) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Tratamento de infeções causadas por microrganismos Gram-negativo aeróbios em doentes adultos com opções de tratamento limitadas*.

Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de aztreonam mais avibactam em relação a melhor terapêutica disponível, como por exemplo, ceftazidima + avibactam; ceftolozano + tazobactam; imipenem + cilastatina + relebactam; ou colistina + meropenem. Contudo, verifica-se a utilidade da associação (aztreonam mais avibactam) pelo que é recomendado o seu financiamento à luz da legislação em vigor.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Emblaveo (Aztreonam + Avibactam), procedeu-se a uma avaliação simplificada e à análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Com o advento das infeções por micro-organismos Gram-negativo multirresistentes (GN MDR), a eficácia da antibioterapia tem sido ameaçada. Efetivamente, e sobretudo em infeções graves, a escolha do esquema terapêutico é desafiante, por vezes sem qualquer alternativa dentro da classe dos beta-lactâmicos, frequentemente os fármacos com maior eficácia bactericida disponível. Adicionalmente, os GN MDR são ainda comummente resistentes à maioria das outras classes, incluindo quinolonas, aminoglicosídeos, glicilciclinas, antifolatos e, mais raramente, polimixinas. Assim, no tratamento de doentes com infeção por GN MDR são escolhidos por vezes esquemas de combinação com as desvantagens de serem potencialmente menos eficazes, mais tóxicos, com menor penetração em vários tecidos e com maior pressão seletiva sobre a flora comensal.
Com maior frequência os GN MDR estão envolvidos em infeções nosocomiais. Destas, os focos mais frequentes são o pulmonar, o urinário e o de local cirúrgico.

Relativamente à pneumonia adquirida no hospital (PAH), esta define-se como um episódio de pneumonia diagnosticado mais de 48 horas após admissão hospitalar e que, presumivelmente não estava em incubação no momento da admissão. É extremamente frequente, com uma incidência estimada entre 5 a 20 casos por 1000 admissões e uma mortalidade que pode ir de um terço a metade dos doentes com esta infeção (J Nurs Scholarsh. 2014 Jan;46(1):11-9; Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111). Nas unidades de cuidados intensivos (UCI) quase toda as PAH ocorrem em doentes ventilados (PAV), levando ao aumento da duração da ventilação mecânica invasiva, do consumo de antibióticos, da duração do internamento em UCI e no hospital e, consequentemente, a maior morbimortalidade e custos associados (NOC DGS 021/2015 atualizada 11/2022). A etiologia microbiológica da PAH/PAV inclui habitualmente *Staphylococcus aureus, Enterobacterales* e *Pseudomonas aeruginosa*, sendo infrequente, em Portugal, o *Acinetobacter baumannii*. As infeções por Gram negativo têm sido reportadas mais frequentemente que por Gram-positivos (Healthcare (Basel). 2022 Nov; 10(11): 2271). Assim, o tratamento empírico deve idealmente incluir beta-lactâmicos com atividade anti-pseudomonas.

Caso a prevalência de microrganismos MDR seja elevada, tal deve ser considerado (por exemplo, utilizando carbapenemos se o risco de ESBL for elevado).
É também relevante ter em consideração que alguns fármacos de última linha têm uma baixa penetração no parênquima pulmonar, sendo menos eficazes no tratamento destas infeções (p.e. colistina).

Já em relação às infeções urinárias complicadas (ITUc), a sua definição é algo heterogénea na literatura, mas em geral ocorrem em doentes com determinados fatores de risco para doença grave ou difícil de tratar, com infeções recorrentes ou com cateter urinário, ou por microrganismos com pouca suscetibilidade aos antimicrobianos. Se nas infeções não-complicadas a *Escherichia coli* é de longe o microrganismo dominante, nas ITUc a sua relevância é menor, apesar de ser, ainda assim, o mais frequentemente implicado. Efetivamente, quer na cistite complicada, quer na pielonefrite, com ou sem sépsis, outros *Enterobacterales* (sobretudo *Klebsiella pneumoniae*) e *P. aeruginosa* surgem mais frequentemente. Existe também uma maior relevância de estirpes de *Enterococcus spp*. e, eventualmente, de *S. aureus* (Nat Rev Urol. 2020 Oct;17(10):586-600). Se a terapêutica empírica deve incluir fármacos com atividade de largo espectro que inclua os microrganismos previamente identificados, não é inesperado encontrar estirpes com perfis de suscetibilidade mais desfavoráveis, sendo frequentemente necessária a cobertura de MDR. Por outro lado, pelas características do doente e da doença, frequentemente recorrente, com foco ou dispositivo que pode não ser fácil de abordar, com doença grave ou imunossupressão, a morbimortalidade é necessariamente mais elevada que na forma não-complicada da infeção urinária.

Por fim, em relação às infeções intra-abdominais complicadas (IIAc) estas estendem-se além de um único órgão abdominal, cursando habitualmente com peritonite e frequentemente com coleções. Podem ser ainda classificadas naquelas adquiridas na comunidade (CA-IIAc) ou no hospital (HA-IIAc), estando estas últimas associadas a um prognóstico particularmente nefasto, não só por ocorrerem em doentes com estado geral habitualmente pior, bem como por apresentarem um risco mais elevado de microrganismos MDR. A etiologia microbiológica frequentemente inclui a flora expectável pelo envolvimento dos órgãos abdominais, incluindo Gram-negativo e anaeróbios, mas, também, sobretudo no contexto pós-operatório, Gram-positivo como o *S. aureus*. Assim, o tratamento incide numa abordagem de controlo de foco agressiva, sendo a antibioterapia também fundamental. Os esquemas empíricos incluem habitualmente fármacos com atividade de largo espectro (World J Emerg Surg. 2013 Jan 3;8(1):1).

Em qualquer destas infeções devem ser envidados todos os esforços na identificação microbiológica. Perante a identificação e resultado de teste de suscetibilidades, é oportuno o ajuste terapêutico.

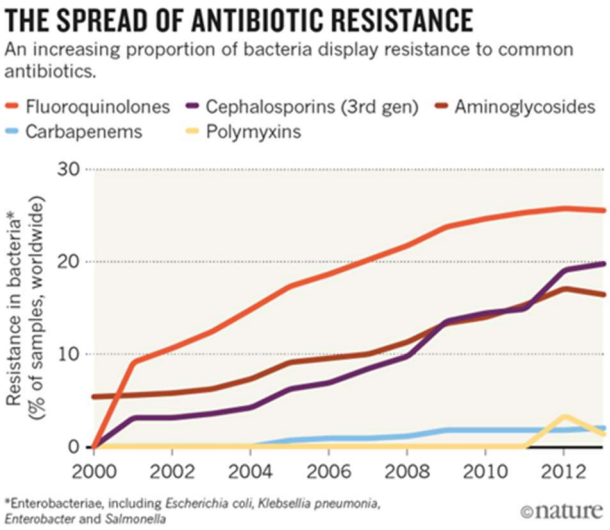

Figura 1: Evolução da proporção de resistência aos antimicrobianos ao longo do tempo (https://www.nature.com/articles/nature.2015.19037)

Na Europa, de acordo com o último relatório *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023* do ECDC (https://www.ecdc.europa.eu/en/publicationsdata/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data), tem-se verificado um aumento progressivo e alarmante das resistências aos carbapenemos em GN. Por exemplo, em 2021, 11,7% das estirpes de *K. pneumoniae*, 18,1% das de *P. aeruginosa*, e 39,9% das de *Acinetobacter spp*. apresentaram resistência aos carbapenemos (em Portugal 11,6%, 14,1% e 10,4%, respetivamente), com percentagens também elevadas de resistências a outras classes de antimicrobianos.

Neste contexto, é urgente disponibilizar novos antimicrobianos que possam ser opção para o tratamento de infeções provocadas por microrganismos multi-, extensivamente-, ou mesmo pan-resistentes, que acarretam uma morbimortalidade significativamente mais elevada. É, contudo, igualmente imperioso a adoção de medidas para otimização e garantia da prescrição racional de antimicrobianos, diminuindo o impacto ecológico das terapêuticas e tentando minimizar o desenvolvimento de resistências. A sua utilização deverá obedecer a políticas institucionais rigorosas geridas pelos Programas de Apoio à Prescrição de Antimicrobianos de cada hospital.

Recentemente, tem-se verificado a disponibilização de novas associações de betalactâmicos com inibidores das beta-lactamases. Estes fármacos têm vindo a revolucionar a terapêutica de infeções por GN MDR pela sua potência, atividade em várias beta-lactamases e estirpes de resto multirresistentes. Por exemplo, o ceftolozano-tazobactam tem sido uma alternativa para muitas estirpes de *P. aeruginosa* MDR sendo, junto com as polimixinas, os antibióticos com maior atividade. Ainda assim, resistências (sobretudo por expressão de beta-lactamases tipo AmpC) podem ser um problema. A ceftazidima-avibactam é atualmente uma das principais opções para tratamento de infeções por *Enterobacterales* resistentes a carbapenemos, sendo também uma alternativa na *P. aeruginosa* quanto esta é suscetível, pela sua atividade sobre beta-lactamases da classe A, C e D de Ambler. No entanto, estão descritas resistências ao avibactam em estirpes produtoras de KPC-3, sendo, no entanto, notável que se verifique frequentemente uma ressensibilização aos carbapenemos nestes casos. Já o imipenem-cilastatina-relebactam apresenta atividade em algumas das estirpes de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemos, bem como *Enterobacterales* produtoras de carbapenemases da classe A de Ambler.

É, no entanto, notável como nenhuma destas opções é viável perante a expressão de metalo-beta-lactamases (classe B de Ambler), produzidas por *P. aeruginosa, Acinetobacter spp*. e, em Portugal infrequentemente por *Enterobacterales*. Nestes casos, o aztreonam pode ser interessante (não é degradado pelas metalo-betalactamases). No entanto, em estirpes que produzam também beta-lactamases de outras classes, este fármaco deixa de ser uma opção, sendo também degradado. Assim, uma alternativa interessante poderá ser a utilização de aztreonam em conjunto com um inibidor das beta-lactamases de largo espectro (por exemplo ceftazidima/avibactam). Tal estratégia tem sido descrita, por exemplo, em P. aeruginosa, desde que a associação seja demonstrada como suscetível *in vitro* (Front Microbiol. 2024 Feb 13:15:1347521).

Ambler class	Type	Examples	Inhibited by ceftolozane/tazobactam	Inhibited by ceftazidime/avibactam
Class A	Serine β-lactamases	CTX-M-type ESBL TEM-type-ESBL SHV-type ESBL KPC GES	Variable (not carbapenamases)	Yes (including carbapenamases)
Class B	Zinc-dependent metallo-β-lactamases	NDM VIM IMP	No	No
Class C	Serine β-lactamases	AmpC-β-lactamases	Variable	Yes
Class D	Serine β-lactamases	OXA-type-ESBL OXA-type-carbapenamases	No	Variable

Note: Data from.[20,40,87]
Abbreviation: ESBL, extended-spectrum β-lactamase.

Figura 2: Classificação de Ambler e atividade do ceftolozano-tazobactam e da ceftazidima-avibactam (Ther Clin Risk Manag. 2016 Dec 1:12:1811-1826)

As infeções causadas por bactérias Gram-negativo que são resistentes a muitos dos antibióticos disponíveis constituem um grave problema de saúde pública dado que os doentes têm opções de tratamento muito limitadas ou mesmo inexistentes. Na União Europeia, estima-se que as infeções devidas a bactérias multiresistentes provoquem cerca de 35 000 mortes anualmente.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O aztreonam é um antibiótico beta-lactâmico monocíclico sintético (monobactâmico) que inibe a síntese da parede celular, com uma atividade bactericida contra um largo espectro de microrganismos Gram-negativo aeróbicos. A ação bactericida do aztreonam resulta da inibição da síntese da parede celular das bactérias, devido a uma alta afinidade do aztreonam para as proteínas de ligação penicilínica (PBP3). O aztreonam, ao contrário da maioria dos antibióticos betalactâmicos, não é um indutor da atividade de beta-lactamases e a sua estrutura molecular é altamente resistente à hidrólise por várias beta-lactamases produzidas pela maior parte dos microrganismos Gram negativos, incluindo metalo-beta-lactamases. 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 10 classe D, incluindo beta-lactamases de espetro alargado (BLEAs), carbapenemases KPC e OXA-48, e enzimas AmpC. Ao bloquear estas enzimas, o avibactam possibilita a actividade do aztreonam face a bactérias resistentes ao

aztreonam. O avibactam não inibe as enzimas da classe B (metalo-beta-lactamases) e não é capaz de inibir muitas das enzimas da classe D, ainda que iniba as mais relevantes em Portugal.

O aztreonam + avibactam é administrado por perfusão intravenosa de 3h na dose de 1500+500mg, em intervalos de 6h, no que respeita à manutenção. Requer dose de carga de 500+167mg, administrada durante 30 min. O aztreonam é eliminado por via renal e extra-renal (70% e 30%, respetivamente), enquanto o avibactam é eliminado maioritariamente por via renal (cerca de 97%), pelo que o ajuste à função renal é necessário na insuficiência renal moderada a grave.

O tratamento contra as infeções causadas por microrganismos GN MDR é, cada vez mais, um desafio. As alternativas são escassas, podem implicar a utilização de associações de antibióticos, muitas vezes com toxicidade relevante. As novas associações de beta-lactâmicos com inibidores das beta-lactamases como a cefatizidima/ avibactam, o ceftalozano/ tazobactam e o imipenem/ cilastatina/ relebactam, são alternativas viáveis em muitas destas infeções causadas por microorganismos multiresistentes, sem que se tenha de recorrer a associações de antibióticos. Atualmente, no tratamento de infeções em adultos causadas por organismos de tipo *Enterobacterales* ou *Pseudomonas sp* resistentes a carbapenemos e produtoras de metalo-beta-actamases, o aztreonam associado a ceftazidima/ avibactam constitui, por vezes, uma possibilidade de tratamento. Neste caso concreto o ceftalozano/ tazobactam e o imipenem/ cilastatina/ relebactam não são opção.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento

A utilização dos antimicrobianos de última linha, grupo onde o ATM-AVI se inclui, deve ser reservada para doentes com opções terapêuticas limitadas, em esquema de resgate e/ou após confirmação de suscetibilidade no antibiograma. Efetivamente, o risco associado à infeção por estirpes de Gram-negativo multirresistentes é elevado, surgindo frequentemente em doentes fragilizados, hospitalizados, e apresentando-se frequentemente com critérios de gravidade.

Apesar de ser sugerida a indicação específica para o tratamento de IIAc, PAH, PAV e infeções do trato urinário complicadas como potencial posicionamento do ATM-AVI em Portugal, admite-se que a existência atual de várias alternativas terapêuticas para a abordagem destes focos de infeção (incluindo vários antibióticos de última linha com cobertura da maioria dos Gram negativos multirresistentes)

torna o ATM-AVI ligeiramente menos interessante nestes grupos, sobretudo na ausência de estudos comparativos diretos com estes fármacos. Assim, será provavelmente nas infeções por microrganismos produtores de metalo-beta-lactamases (sobretudo *P. aeruginosa*, mas também *Enterobacterales*) que o ATM-AVI será especialmente mais útil. Nestes casos, as alternativas terapêuticas são escassas, habitualmente com fármacos não-beta-lactâmicos tóxicos e/ou subóptimos, sendo por vezes equacionada a associação de aztreonam com ceftazidima-avibactam, efetivamente construindo artificialmente este fármaco.

A informação sobre a epidemiologia nacional das infeções por Gram-negativo multirresistentes é escassa. Dados do ECDC publicados em 2023 mostram que, das estirpes estudadas, 11,6% daquelas de *K. pneumoniae,* 14,1% daquelas de P. aeruginosa e 10,4% daquelas de *Acinetobacter spp.* eram resistentes aos carbapenemos, com percentagens também elevadas de resistências a outras classes de antimicrobianos. Não existe informação precisa e global sobre quantos destes seriam especificamente produtores de metalo-beta-lactamases. No entanto, é possível que em várias destas infeções, a ceftazidima-avibactam, o ceftolozano-tazobactam ou o imipenem-cilastatina-relebactam pudessem ser alternativas terapêuticas.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de aztreonam + avibactam *para tratamento de infeções causadas por microrganismos Gram-negativo aeróbios em doentes adultos com opções de tratamento limitadas*".

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção, e os comparadores selecionados para avaliação de aztreonam+avibactam.

Tabela 1: População, intervenção, e comparadores selecionados

	População	Intervenção	Comparadores
1	Doentes adultos com infeções causadas por micro-organismos Gram-negativo aeróbicos e que tenham opções de tratamento limitadas	Aztreonam+avibactam	Melhor terapêutica disponível, por exemplo: Ceftazidima + avibactam; Ceftolozano + tazobactam; Imipenem + cilastatina + relebactam; Colistina + meropenem.

Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação

<table>
<tr><td rowspan="2">Termos de comparação</td><td>Medicamento em avaliação</td><td>Nos doentes com ClCr ≥ 50ml/min o aztreonam+avibactam é administrado por perfusão intravenosa de acordo com a posologia indicada na tabela seguinte:
<table>
<tr><th rowspan="2">Tipo de infeção</th><th colspan="2">Dose de aztreonam/avibactam</th><th rowspan="2">Duração da perfusão</th><th rowspan="2">Intervalo posológico</th><th rowspan="2">Duração do tratamento</th></tr>
<tr><th>Carga</th><th>Manutenção</th></tr>
<tr><td>Infeções causadas por microrganismos Gram-negativo aeróbios em doentes com opções de tratamento limitadas</td><td>2 g/0,67 g</td><td>1,5 g/0,5 g</td><td>3 horas</td><td>A cada 6 horas</td><td>Duração de acordo com o local da infeção, podendo continuar até 14 dias</td></tr>
</table>
Nos doentes com ClCr < 50ml/min o aztreonam+avibactam é administrado por perfusão intravenosa de acordo com a posologia indicada na tabela seguinte:
<table>
<tr><th rowspan="2">ClCr estimada (ml/min)[a]</th><th colspan="2">Dose de aztreonam/avibactam[b]</th><th rowspan="2">Duração da perfusão</th><th rowspan="2">Intervalo posológico</th></tr>
<tr><th>Carga</th><th>Manutenção</th></tr>
<tr><td>> 30 a ≤ 50</td><td>2 g/0,67 g</td><td>0,75 g/0,25 g</td><td>3 horas</td><td>A cada 6 horas</td></tr>
<tr><td>> 15 a ≤ 30</td><td>1,35 g/0,45 g</td><td>0,675 g/0,225 g</td><td>3 horas</td><td>A cada 8 horas</td></tr>
<tr><td>≤ 15 ml/min, a fazer hemodiálise intermitente[c,d]</td><td>1 g/0,33 g</td><td>0,675 g/0,225 g</td><td>3 horas</td><td>A cada 12 horas</td></tr>
</table>
O aztreonam+avibactam não deve ser utilizado em doentes com ClCr ≤ 15 ml/min, a menos que seja iniciada a hemodiálise ou qualquer outra forma de terapia de substituição renal. Tanto o aztreonam como o avibactam são removidos através de hemodiálise; nos dias de hemodiálise, deve ser administrado após a sessão de hemodiálise.

Independentemente da função renal, é sempre administrada uma dose de carga que, à semelhança da posologia de manutenção, varia com a depuração da creatinina.

Ainda que não haja dados suficientes que permitam estabelecer uma dose definida para os doentes a receber terapia de substituição renal contínua (TSRC), necessitam geralmente de uma dose mais elevada do que os doentes a fazer hemodiálise. A dose deve ser ajustada com base na depuração da TSRC (ClTSRC em ml/min).

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático.</td></tr>
<tr><td>Medicamento comparador</td><td>De acordo com informação do RCM de cada DCI</td></tr>
</table>

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidas encontram-se na Tabela 3.

Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em "críticas" e "importantes, mas não críticas".

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade geral	9	Crítico
Mortalidade devido a infeção	9	Crítico
Cura microbiológica	6	Importante
Resposta clínica	8	Crítico
Suscetibilidade ao Aztreonam + Avibactam	5	Importante
Hospitalização em cuidados intensivos	7	Crítico
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves (G3-4)	6	Importante
Descontinuação da terapêutica por toxicidade	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o fármaco	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de aztreonam+avibactam numa única população (doentes adultos com infeções causadas por micro-organismos Gram-negativo aeróbicos e que tenham opções de tratamento limitadas), em que a intervenção era aztreonam+avibactam, e o comparador era melhor terapêutica disponível, por exemplo, ceftazidima + avibactam; ceftolozano + tazobactam; imipenem + cilastatina + relebactam; colistina + meropenem.

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report (*CSR) de um estudo (estudo C3601002 – REVISIT), daqui em diante designado de estudo REVISIT [1.] O estudo REVISIT, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 81 centros, de 20 países, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 422 doentes adultos hospitalizados por infeção intra-abdominal complicada ou pneumonia adquirida no hospital ou pneumonia associada ao ventilador, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem aztreonam+avibactam (com metronidazol na infeção intra-abdominal complicada) [n= 282], ou meropenem com ou sem colistina (n= 140), e avaliou a cura clínica. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

Foram também submetidos os estudos C3601001 (REJUVENATE), e C3601009 (ASSEMBLE).

O estudo C3601001 (REJUVENATE) foi um estudo de fase IIa, que apenas avaliou farmacocinética, tolerância e segurança no tratamento de infeções intra-abdominais complicadas. Este estudo foi considerado não relevante para a presente avaliação.

O estudo C3601009 (ASSEMBLE) foi um estudo de fase III que comparou aztreonam+avibactam com a melhor terapêutica disponível. O estudo previa incluir 60 doentes mas, por dificuldade de recrutamento, incluiu apenas 15 doentes (12 em aztreonam+avibactam e 3 em melhor terapêutica disponível), pelo que também foi considerado não relevante para a presente avaliação.

Estudo REVISIT [1]

Desenho do estudo

O estudo REVISIT , foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 81 centros, de 20 países, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 422 doentes adultos hospitalizados por infeção intra-abdominal complicada ou pneumonia adquirida no hospital ou pneumonia associada ao ventilador, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem aztreonam+avibactam (com metronidazol na infeção intra-abdominal complicada) [n= 282], ou meropenem com ou sem colistina (n= 140), e avaliou a cura clínica. O desenho do estudo REVISIT está representado na Figura 3.

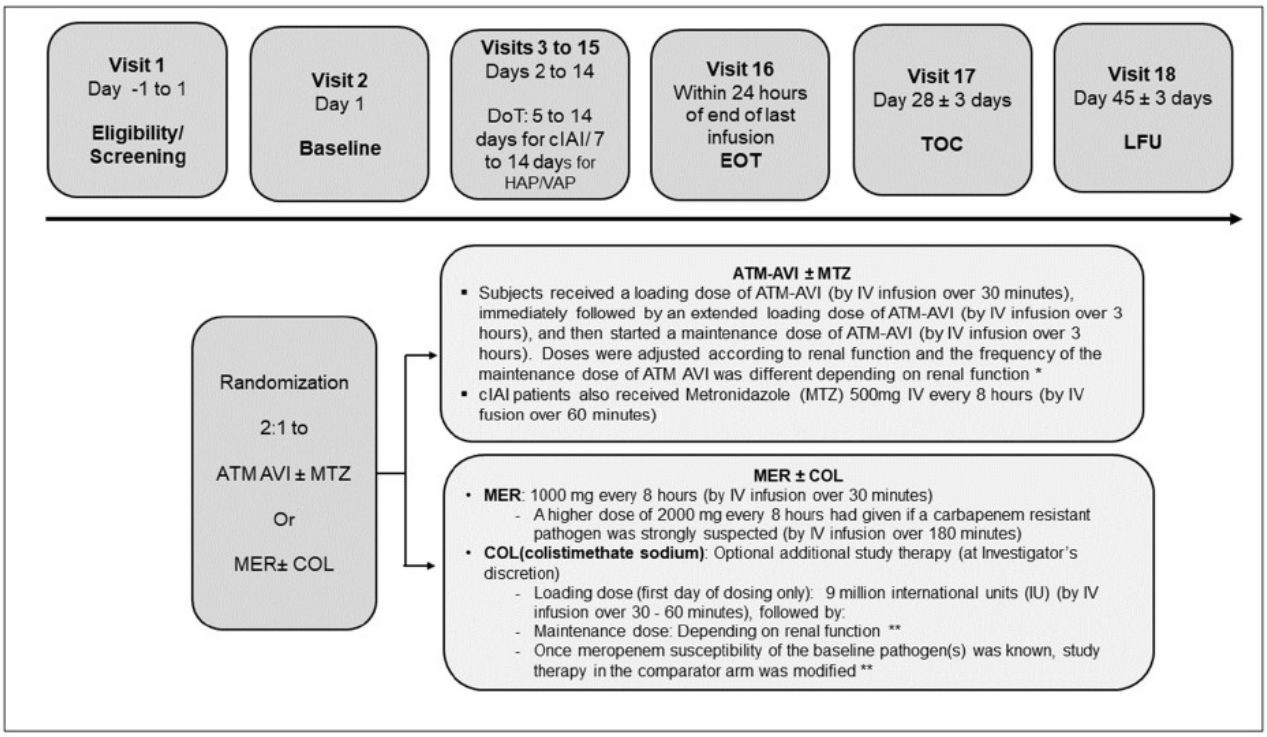

Figura 3: Desenho do estudo REVISIT Fonte: Extraído de referência 1

O estudo teve início a 5 de abril de 2018, e data de corte de 23 de Fevereiro de 2023.

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos com o diagnóstico confirmado de pneumonia adquirida no hospital ou pneumonia associada ao ventilador, ou hospitalizados com o diagnóstico presumido de infeção intra-abdominal complicada necessitando de antibióticos intravenosos. O diagnóstico de pneumonia adquirida no hospital (HAP) ou pneumonia associada ao ventilador (VAP) era baseado no início dos sintomas mais de 48 horas após admissão hospitalar, ou menos de 7 dias após a alta; novo infiltrado pulmonar ou agravamento de infiltrado prévio diagnosticado por Rx torax ou TAC torácica no prazo de

48 horas antes da aleatorização; e pelo menos um dos seguintes critérios: febre com temperatura ≥38ºC, ou hipotermia com temperatura retal ≤35,0ºC; contagem de leucócitos ≥10.000 células/mm3 , leucopénia com leucócitos ≤4.500 células/mm3 , ou leucócitos imaturos >15% no esfregaço periférico. O diagnóstico infeção intra-abdominal complicada (cIAI) era baseado num dos seguintes critérios: confirmação visual da presença de pus na cavidade abdominal de uma infeção abdominal associada a peritonite no intra-operatório ou pós-operatório; ou preoperatoriamente, baseado em critérios clínicos com confirmação da infeção na altura da intervenção cirúrgica.

Foram excluídos, os doentes com uma pontuação APACHE superior a 30; que receberam antibióticos sistémicos por mais de um dia, nas 48 horas antes da aleatorização; ou com outras infeções que possam interferir com a avaliação da resposta ao tratamento de estudo.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem aztreonam+avibactam (com metronidazol na infeção intra-abdominal complicada) [n= 282], ou meropenem com ou sem colistina (n= 140), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi gerada por computador.

A aleatorização foi estratificada por tipo de infeção (HAP/VAP vs. cIAI). O s doentes do grupo cIAI foram adicionalmente estratificados por pontuação APACHE II (≤10 vs. >10). Os doentes do grupo HAP/VAP foram adicionalmente estratificados por estado de ventilação mecânica (sim vs. não).

O estudo teve um desenho aberto, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados. Contudo, os braços de tratamento a que os doentes estavam alocados estavam ocultos para os avaliadores das medidas de resultado.

Procedimentos

O estudo teve 18 visitas: visita 1 de avaliação de eligibilidade; visita 2 no dia 1 do período de tratamento (basal); visitas 3 a 15 (nos dias 2 a 14) durante o período de tratamento; visita 16, visita de fim de tratamento (EOT) no prazo de 24 h após a última administração dos antibióticos; visita 17, teste de cura (TOC) 28 dias após a aleatorização; e visita 18, último seguimento (LFU) 45 dias após a aleatorização.

Os doentes alocados ao grupo aztreonam+avibactam receberam uma dose de carga, uma dose de carga extendida, e uma dose de manutenção. Estas doses eram dependentes da função renal, de acordo com a Tabela 4.

Tabela 4: Doses de aztreonam e avibactam em relação com depuração da creatinina. Fonte: Extraído de referência 1

CrCL (mL/min)*	Loading dose of ATM-AVI (by IV infusion over 30 minutes)	Extended loading dose of ATM-AVI immediately following the loading dose (by IV infusion over 3 hours)	Time interval between end of extended loading dose and start of first maintenance dose	Maintenance dose of ATM-AVI (by IV infusion over 3 hours)	Frequency of ATM-AVI maintenance dose
>50	500 mg ATM plus 167 mg AVI	1500 mg ATM plus 500 mg AVI	3 hours	1500 mg ATM plus 500 mg AVI	q6h
>30 to 50	500 mg ATM plus 167 mg AVI	1500 mg ATM plus 500 mg AVI	3 hours	750 mg ATM plus 250 mg AVI	q6h
>15 to 30	675 mg ATM plus 225 mg AVI	675 mg ATM plus 225 mg AVI	5 hours	675 mg ATM plus 225 mg AVI	q8h

Abbreviations: ATM-AVI= aztreonam-avibactam; CrCL=creatinine clearance; IV=intravenous(ly); q6h=every 6 hours; q8h=every 8 hours.

*Estimated creatinine clearance using Cockcroft-Gault formula rounded to the nearest whole number (see

Os doentes alocados ao grupo meropenem receberam meropenem na dose de 1000 mg a cada 8 horas, por via intravenosa. Contudo, se o investigador suspeitasse da existência de um patogéno resistente ao meropenem podia ser iniciada colistina e/ou aumentada a dose de meropenem para 2000 mg a cada 8 horas por via intravenosa. As doses de meropenem ajustadas à função renal encontram-se na Tabela 5. As doses de colistina ajustadas à função renal encontram-se na Tabela 6.

Tabela 5: Doses de meropenem em relação com depuração da creatinina. Fonte: Extraído de referência 1

CrCl (mL/min)*	Baseline Gram-negative pathogen not initially suspected to be MER-resistant Dose of MER (by IV infusion over 30 minutes)	Baseline Gram-negative pathogen strongly suspected to be MER-resistant ** Dose of MER (by IV infusion over 180 minutes)
>50	1000 mg q8h	2000 mg q8h
>25 to 50	1000 mg q12h	2000 mg q12h
>15 to 25	500 mg q12h	1000 mg q12h

Abbreviations: CrCL=creatinine clearance; IV=intravenous(ly); MER=meropenem; q8h=every 8 hours; q12h=every 12 hours.

*Estimated creatinine clearance using Cockcroft-Gault formula rounded to the nearest whole number (see

Tabela 6: Doses de colistina em relação com depuração da creatinina. Fonte: Extraído de referência 1

CrCl (mL/min)*	Loading dose of colistin (colistimethate sodium) (First dose) for subjects ≥60 kg**	Time interval between end of loading dose and start of maintenance dose	Maintenance dose of COL
	(by IV infusion over 30 to 60 minutes)		(by IV infusion over 30 to 60 minutes)
>50	9 million IU	12 hours	9 million IU daily in 2 or 3 divided doses
>30 to 50	9 million IU	24 hours	6 million IU daily in 2 divided doses
>20 to 30	9 million IU	24 hours	5 million IU daily in 2 divided doses
>15 to 20	9 million IU	24 hours	4 million IU daily in 2 divided doses.

O tratamento foi continuado durante 14 dias.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a cura clínica avaliada em TOC. As medidas de resultado secundárias incluíram, entre outras, a proporção de doentes com cura clínica na TOC avaliada em diferentes populações (população intenção de tratar microbiológica; população clinicamente avaliável); e mortalidade aos 28 dias.

Análise estatística

Para as análises de eficácia foi utilizada a população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados, analisados ao braço a que foram alocados. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. Para algumas análises foi utilizada na população intenção de tratar microbiológica que incluiu todos os doentes que tinham pelo menos um patogéno Gram negativo numa cultura pré-estudo; desta população foram excluídos os doentes com infeções por patogenos inerentemente resistentes (*Acinetobacter spp*), ou em que se isolaram apenas agentes Gram positivos. Para algumas análises foi ainda utilizada a população clinicamente avaliável (CE), que incluiu a população aleatorizada, sem quebras de protocolo, e com dados de medidas de resultado clínico em TOC.

Não foi testada nenhuma hipótese formal, sendo todas as análises descritivas e exploratórias. Por este motivo, não foi feita qualquer estimativa do tamanho da amostra.

Resultados

O estudo REVISIT teve lugar em 81 centros, de 20 países, tendo-se iniciado a 5 de abril de 2018, e data de corte de 23 de Fevereiro de 2023

Fluxo de doentes

O estudo REVISIT, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 81 centros, de 20 países, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 422 doentes adultos hospitalizados por infeção intra-abdominal complicada ou pneumonia adquirida no hospital ou pneumonia associada ao ventilador, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem aztreonam+avibactam (com metronidazol na infeção intra-abdominal complicada) [n= 282], ou meropenem com ou sem colistina (n= 140), e avaliou a cura clínica. 6.19. Não receberam tratamento 2,5% dos doentes no grupo aztreonam+avibactam, e 2,1% no grupo meropenem. Descontinuaram precocemente o tratamento, 40/282 doentes (14,2%) no grupo aztreonam+avibactam, e 18/140 doentes (12,9%) no grupo controlo, a maioria por morte (6,0% vs. 7,9%), ou decisão do doente (5,7% vs. 2,1%). 6.20. O fluxo de doentes é descrito na Tabela 7.

Tabela 7: Fluxo de doentes. Fonte: Extraído de referência 1

Number (%) of Participants	ATM-AVI (+/-MTZ) (N=282) n (%)	Meropenem (N=140) n (%)	Total (N=422) n (%)
Disposition phase: Treatment			
Discontinued	40 (14.2)	19 (13.6)	59 (14.0)
Adverse event	7 (2.5)	3 (2.1)	10 (2.4)
Death	4 (1.4)	2 (1.4)	6 (1.4)
Lack of efficacy	7 (2.5)	4 (2.9)	11 (2.6)
Lost to follow-Up	0	0	0
Physician's decision	4 (1.4)	3 (2.1)	7 (1.7)
Withdrawal by subject	16 (5.7)	4 (2.9)	20 (4.7)
Other	2 (0.7)	3 (2.1)	5 (1.2)
Completed	242 (85.8)	121 (86.4)	363 (86.0)
Disposition phase: Late Follow-up			
Discontinued	40 (14.2)	18 (12.9)	58 (13.7)
Adverse event	3 (1.1)	1 (0.7)	4 (0.9)
Death	17 (6.0)	11 (7.9)	28 (6.6)
Lack of efficacy	0	0	0
Lost to follow-Up	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (0.5)
Physician's decision	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Withdrawal by subject	16 (5.7)	3 (2.1)	19 (4.5)
Other	2 (0.7)	2 (1.4)	4 (0.9)
Completed	242 (85.8)	122 (87.1)	364 (86.3)

The denominator to calculate percentages is N, the number of particpants in the Intent to Treat set within each treatment arm.
Note: MTZ therapy administered to participants with cIAI only.

Características basais dos doentes

Nos grupos aztreonam+avibactam e meropenem, respetivamente, a idade média era de 55,2 e 54,0 anos, 34,0% e 30,7% tinha 65 anos ou mais, 66,0% e 72,1% eram do sexo masculino, 58,2% e 45,7% era de raça branca, e 37,9% e 49,3% eram de raça asiática.

As características demográficas basais encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8: Características demográficas das populações do estudo REVISIT. Fonte: Extraído de referência 1

	All Participants		
	ATM-AVI (+/- MTZ) (N=282)	Meropenem (N=140)	Total (N=422)
Age (years): n(%)			
<65	186 (66.0)	97 (69.3)	283 (67.1)
65-74	53 (18.8)	32 (22.9)	85 (20.1)
75-84	37 (13.1)	9 (6.4)	46 (10.9)
>=85	6 (2.1)	2 (1.4)	8 (1.9)
Mean (SD)	55.2 (17.84)	54.0 (16.30)	54.8 (17.33)
Median (range)	57.5 (18.0, 87.0)	57.0 (18.0, 87.0)	57.0 (18.0, 87.0)
Gender: n(%)			
Male	186 (66.0)	101 (72.1)	287 (68.0)
Female	96 (34.0)	39 (27.9)	135 (32.0)
Race: n(%)			
White	164 (58.2)	64 (45.7)	228 (54.0)
Black or African American	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (0.5)
Asian	107 (37.9)	69 (49.3)	176 (41.7)
American Indian or Alaska Native	7 (2.5)	2 (1.4)	9 (2.1)
Mixed	2 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.7)
Other	0	1 (0.7)	1 (0.2)
Not Reported	1 (0.4)	2 (1.4)	3 (0.7)
Ethnicity: n(%)			
Hispanic or Latino	58 (20.6)	21 (15.0)	79 (18.7)
Not Hispanic or Latino	213 (75.5)	113 (80.7)	326 (77.3)
Not Reported	11 (3.9)	6 (4.3)	17 (4.0)

A depuração da creatinina média era 103,8 mL/min; a pontuação APACHE II era 9,9; 14,0% dos doentes tinha HAP; 12,1% dos doentes apresentava VAP; 13,5% dos doentes estava em ventilação mecânica; 24,9% dos doentes apresentava falência ao tratamento prévio; sem diferenças entre grupos de tratamento.

Na população ITT, entre as bactérias Gram negativas identificadas no basal (n = 338), 86% (n = 291) corresponderam a *Enterobacterales* (aztreonam+avibactam: 84,4%; meropenem: 89,4%), sendo 18,4% produtoras de ESBL (aztreonam+avibactam: 16,2%; meropenem: 22,2%).

Do total, 22,6% das bactérias testadas para carbapenemases foram identificadas como produtoras de carbapenemases (aztreonam+avibactam: 21,3%; meropenem: 26,1%).

Relativamente às bactérias produtoras de metalo beta-lactamases, entre o número de micro-organismos testados, estas foram identificadas em 11,5% (n=7) e 13,0% (n=3) nos braços aztreonam+avibactam e meropenem, respetivamente.

Relativamente à suscetibilidade dos micro-organismos isolados, verificou-se o seguinte:

– Aztreonam+avibactam: dos 297 micro-organismos testados, 67,3% eram suscetíveis e 32,7% não suscetíveis, sendo esta distribuição similar nos dois grupos de tratamento;

– Meropenem: Dos 380 micro-organismos testados, 90,8% eram suscetíveis e 9,2% não suscetíveis, sendo esta distribuição similar nos dois grupos de tratamento;

– Colistina: Dos 299 micro-organismos testados, 91,0% eram suscetíveis e 9,0% não suscetíveis, sendo esta distribuição similar nos dois grupos de tratamento;

Do total, 25,0% (103/412) dos da população de segurança fez outros antibióticos durante o período do estudo: 27,3% no grupo aztreonam+avibactam e 20,4% no grupo meropenem. Os antibióticos mais frequentes foram a linezolida (31/103) e vancomicina (30/103). A duração média de tratamento foi similar nos dois grupos de tratamento, 8,5 dias no grupo aztreonam+avibactam e 8,9 dias no grupo meropenem. No grupo meropenem, 26/140 doentes (18,6%) receberam colistina (15 doentes com IIAc e 11 doentes com PAH/PAV).

Eficácia

As populações estudadas encontram-se na Tabela 9. Com exceção da resposta microbiológica, a apenas foram considerados os resultados na população intenção de tratar. O estudo não testou qualquer hipótese formal.

Tabela 9: Populações incluídas nas análises. Fonte: Extraído de referência 1

	ATM-AVI (+/-MTZ) (N=282) n (%)	Meropenem (N=140) n (%)	Total (N=422) n (%)
Not Screen Failure but not Randomized: 1			
Assigned to Treatment (ITT)	282 (100.0)	140 (100.0)	422 (100.0)
Treated (Safety)	275 (97.5)	137 (97.9)	412 (97.6)
Clinically Evaluable (CE)	213 (75.5)	105 (75.0)	318 (75.4)
Microbiological Intent to Treat (micro-ITT)	177 (62.8)	94 (67.1)	271 (64.2)
Microbiologically Evaluable (ME)	149 (52.8)	79 (56.4)	228 (54.0)
Modified Intent to Treat (MITT)	275 (97.5)	137 (97.9)	412 (97.6)
Microbiological Modified Intent-To-Treat (micro-MITT)	175 (62.1)	94 (67.1)	269 (63.7)
Not Treated	7 (2.5)	3 (2.1)	10 (2.4)

The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the Intent to Treat set within each treatment arm.
Note: MTZ therapy administered to participants with cIAI only.

Cura clínica

Avaliado em TOC, observou-se cura clínica em 193/282 doentes (68,4%) no grupo aztreonam+avibactam, e em 92/140 doentes (65,7%) no grupo meropenem (diferença entre grupos: 2,7; IC95% -11,4 a 17,8). 6.32. Estes dados podem ser observados na Tabela 10.

Tabela 10: Cura clínica em TOC. Fonte: Extraído de referência 1

Response	Number (%) of Participants, 95% CI ATM-AVI (+/-MTZ) (N=282)	Meropenem (N=140)	Difference[a] (95% CI[b])
Cure	193 (68.4) (62.8, 73.7)	92 (65.7) (57.6, 73.2)	2.7 (-11.4, 17.8)
Failure	67 (23.8)	40 (28.6)	
Indeterminate	22 (7.8)	8 (5.7)	

Note: MTZ therapy administered to participants with cIAI only.
a. Difference = Difference in clinical cure rates (ATM-AVI treatment arm minus meropenem treatment arm).
b. The confidence interval (CI) for the difference is calculated using the unstratified Miettinen and Nurminen method.
Percentages are based on the total number of participants in the treatment arm (N).

Resposta microbiológica

Na população intenção de tratar microbiológica, que incluiu 271/422 doentes (64,2%), observou-se uma resposta microbiológica favorável em 128/177 doentes (75,7%) no grupo aztreonam+avibactam, e em 68/94 doentes (73,9%) no grupo meropenem.

Mortalidade aos 28 dias

Avaliado aos 28 dias, tinham morrido 12/282 doentes (4,3%) no grupo aztreonam+avibactam, e 10/140 doentes (7,1%) no grupo meropenem. Estes dados podem ser observados na Tabela 11.

Tabela 11: Mortalidade aos 28 dias. Fonte: Extraído de referência 1

		ATM-AVI (+/-MTZ) (N=282) n (%)	Meropenem (N=140) n (%)
All Participants	n	282	140
	Death Within 28 Days After Randomization	12 (4.3)	10 (7.1)
	Disease Under Study	3 (1.1)	1 (0.7)
	Unknown	0	1 (0.7)
	Other	9 (3.2)	8 (5.7)
cIAI	n	208	104
	Death Within 28 Days After Randomization	4 (1.9)	3 (2.9)
	Disease Under Study	0	0
	Unknown	0	1 (1.0)
	Other	4 (1.9)	2 (1.9)
HAP/VAP	n	74	36
	Death Within 28 Days After Randomization	8 (10.8)	7 (19.4)
	Disease Under Study	3 (4.1)	1 (2.8)
	Unknown	0	0
	Other	5 (6.8)	6 (16.7)

Note: MTZ therapy administered to participants with cIAI only.
Percentages are based on the total number of participants in the treatment arm (n).

Hospitalização em cuidados intensivos

Estiveram internados em cuidados intensivos, 81/282 doentes (28,7%) no grupo aztreonam+avibactam, e 39/140 doentes (27,9%) no grupo meropenem.

Suscetibilidade ao aztreonam+avibactam.

Na população ITT, não era suscetível (CLSI) ao aztreonam 41/282 doentes (20,0%) no grupo aztreonam+avibactam, e 31/140 doentes (28,4%) no grupo meropenem.

Em relação ao aztreonam+avibactam, dos 297 micro-organismos testados, 67,3% eram suscetíveis e 32,7% não suscetíveis, sendo esta distribuição similar nos dois grupos de tratamento;

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 177/275 doentes (64,4%) no grupo aztreonam+avibactam, e em 87/137 doentes (63,5%) no caso do grupo meropenem.

Observaram-se eventos adversos graves, em 53/275 doentes (19,3%) no grupo aztreonam+avibactam, e em 25/137 doentes (18,2%) no caso do grupo meropenem.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 19/275 doentes (6,9%) no grupo aztreonam+avibactam, e em 12/137 doentes (8,8%) no caso do grupo meropenem.

Observaram-se mortes por eventos adversos em 19/275 doentes (6,9%) no grupo aztreonam+avibactam, e em 11/137 doentes (8,0%) no caso do grupo meropenem.

A interpretação dos resultados de segurança é dificultada pelo contexto (diferentes tipos de infeções, HAP/VAP, IAIc), e pelo uso frequente de outros antibióticos concomitantes.

Um resumo dos eventos adversos mais frequentes está descrito na Tabela 12.

Tabela 12: Eventos adversos. Fonte: Extraído de referência 1

	cIAI		HAP/VAP		All Participants	
Number of Participants Evaluable for AEs	**ATM-AVI (+/-MTZ) (N=203)**	**Meropenem (N=103)**	**ATM-AVI (+/-MTZ) (N=72)**	**Meropenem (N=34)**	**ATM-AVI (+/-MTZ) (N=275)**	**Meropenem (N=137)**
Number(%) of Participants: By Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Anaemia	9 (4.4)	3 (2.9)	11 (15.3)	4 (11.8)	20 (7.3)	7 (5.1)
Alanine aminotransferase increased	10 (4.9)	5 (4.9)	8 (11.1)	2 (5.9)	18 (6.5)	7 (5.1)
Diarrhoea	12 (5.9)	3 (2.9)	4 (5.6)	2 (5.9)	16 (5.8)	5 (3.6)
Hypokalaemia	9 (4.4)	1 (1.0)	7 (9.7)	3 (8.8)	16 (5.8)	4 (2.9)
Aspartate aminotransferase increased	11 (5.4)	3 (2.9)	4 (5.6)	2 (5.9)	15 (5.5)	5 (3.6)
Pyrexia	10 (4.9)	4 (3.9)	4 (5.6)	2 (5.9)	14 (5.1)	6 (4.4)
Hepatic function abnormal	6 (3.0)	2 (1.9)	5 (6.9)	2 (5.9)	11 (4.0)	4 (2.9)
Nausea	10 (4.9)	3 (2.9)	0	0	10 (3.6)	3 (2.2)
Vomiting	7 (3.4)	2 (1.9)	3 (4.2)	0	10 (3.6)	2 (1.5)
Constipation	2 (1.0)	1 (1.0)	6 (8.3)	1 (2.9)	8 (2.9)	2 (1.5)
Pneumonia	4 (2.0)	0	4 (5.6)	1 (2.9)	8 (2.9)	1 (0.7)
Abdominal pain	6 (3.0)	4 (3.9)	1 (1.4)	0	7 (2.5)	4 (2.9)
Pleural effusion	7 (3.4)	1 (1.0)	0	0	7 (2.5)	1 (0.7)
Rash	4 (2.0)	0	3 (4.2)	0	7 (2.5)	0
Atrial fibrillation	3 (1.5)	1 (1.0)	3 (4.2)	0	6 (2.2)	1 (0.7)
Decubitus ulcer	1 (0.5)	0	5 (6.9)	1 (2.9)	6 (2.2)	1 (0.7)
Hypertension	6 (3.0)	2 (1.9)	0	1 (2.9)	6 (2.2)	3 (2.2)
Hypertransaminasaemia	6 (3.0)	1 (1.0)	0	0	6 (2.2)	1 (0.7)
Phlebitis	4 (2.0)	0	2 (2.8)	0	6 (2.2)	0
SARS-CoV-2 test positive	5 (2.5)	1 (1.0)	1 (1.4)	0	6 (2.2)	1 (0.7)
Abdominal distension	5 (2.5)	2 (1.9)	0	1 (2.9)	5 (1.8)	3 (2.2)
Respiratory failure	2 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.8)	3 (8.8)	4 (1.5)	4 (2.9)
Septic shock	1 (0.5)	2 (1.9)	1 (1.4)	3 (8.8)	2 (0.7)	5 (3.6)
Transaminases increased	2 (1.0)	2 (1.9)	0	1 (2.9)	2 (0.7)	3 (2.2)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.5)	2 (1.9)	0	1 (2.9)	1 (0.4)	3 (2.2)
Injection site reaction	1 (0.5)	4 (3.9)	0	0	1 (0.4)	4 (2.9)
Intra-abdominal fluid collection	0	3 (2.9)	0	0	0	3 (2.2)

The denominator to calculate percentages is N, the number of Participants in the analysis set within each treatment arm.
Participants are only counted once per treatment per event.
MedDRA (v26.0) coding dictionary applied.
Note: MTZ therapy administered to participants with cIAI only.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de aztreonam mais avibactam foi depois analisado para cada medida de resultado (Tabela 13).

Tabela 13: Benefício adicional por medida de resultado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Mortalidade geral	9	Aztreonam + avibactam	Meropenem + colistina*	Não provado	Não formalmente testado	NA
Mortalidade devido a infeção	9	Aztreonam + avibactam	Meropenem + colistina*	Não provado	Não formalmente testado	NA
Cura microbiológica	6	Aztreonam + avibactam	Meropenem + colistina*	Não provado	Não formalmente testado	NA
Resposta clínica	8	Aztreonam + avibactam	Meropenem + colistina*	Não provado	Não formalmente testado	NA
Suscetibilidade ao Aztreonam + Avibactam	5	Aztreonam + avibactam	Meropenem + colistina*	Não provado	Não formalmente testado	NA
Hospitalização em cuidados intensivos	7	Aztreonam + avibactam	Meropenem + colistina*	Não provado	Não formalmente testado	NA
Eventos adversos	5	Aztreonam + avibactam	Meropenem + colistina*	Não provado	Não formalmente testado	NA
Eventos adversos graves (G3-4)	6	Aztreonam + avibactam	Meropenem + colistina*	Não provado	Não formalmente testado	NA
Descontinuação da terapêutica por toxicidade	8	Aztreonam + avibactam	Meropenem + colistina*	Não provado	Não formalmente testado	NA
Mortalidade relacionada com o fármaco	9	Aztreonam + avibactam	Meropenem + colistina*	Não provado	Não formalmente testado	NA

* Os comparadores incluídos na matriz de avaliação eram melhor terapêutica disponível, por exemplo: ceftazidima + avibactam; ceftolozano + tazobactam; imipenem + cilastatina + relebactam; colistina + meropenem. Embora as conclusões sobre benefício adicional de aztreonam+avibactam se refiram à comparação com meropenem ± colistina, que foi a evidência submetida, elas aplicam-se a todos os outros possíveis comparadore

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado, uma vez que o efeito do tratamento não foi formalmente testado em relação a nenhuma das medidas de resultado (Tabela 18).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Indicação

Foi avaliou o benefício adicional de aztreonam + avibactam para *tratamento de infeções causadas por microrganismos Gram-negativo aeróbios em doentes adultos com opções de tratamento limitadas*.

Matriz de avaliação

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de aztreonam+avibactam numa única população (doentes adultos com infeções causadas por micro-organismos Gram-negativo aeróbicos e que tenham opções de tratamento limitadas), em que a intervenção era aztreonam+avibactam, e os comparadores eram melhor terapêutica disponível, por exemplo: ceftazidima + avibactam; ceftolozano + tazobactam; imipenem + cilastatina + relebactam; ou colistina + meropenem.

Evidência submetida

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) de três estudos: o estudo C3601001 (REJUVENATE), o estudo C3601009 (ASSEMBLE), e o estudo REVISIT.

O estudo C3601001 (REJUVENATE) foi um estudo de fase IIa, que apenas avaliou farmacocinética, tolerância e segurança no tratamento de infeções intra-abdominais complicadas. Este estudo foi considerado não relevante para a presente avaliação.

O estudo C3601009 (ASSEMBLE) foi um estudo de fase III que comparou aztreonam+avibactam com a melhor terapêutica disponível. O estudo previa incluir 60 doentes mas, por dificuldade de recrutamento, incluiu apenas 15 doentes (12 em aztreonam+avibactam e 3 em melhor terapêutica disponível), pelo que também foi considerado não relevante para a presente avaliação.

O estudo REVISIT, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 81 centros, de 20 países, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 422 doentes adultos hospitalizados por infeção intra- 33 abdominal complicada ou pneumonia adquirida no hospital ou pneumonia associada ao ventilador, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem aztreonam+avibactam (com metronidazol na infeção intra-abdominal complicada) [n= 282], ou meropenem com ou sem colistina (n= 140), e avaliou a cura clínica. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

Validade interna

O efeito do tratamento não foi formalmente testado em relação a nenhuma das medidas de resultado, sendo todas as análises descritivas e exploratórias. Por este motivo, não é possível inferir o efeito do tratamento em nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de aztreonam + avibactam para *tratamento de infeções causadas por microrganismos Gram-negativo aeróbios em doentes adultos com opções de tratamento limitadas*.

Foi concluído que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de aztreonam mais avibactam em relação a melhor terapêutica disponível, como por exemplo, ceftazidima + avibactam; ceftolozano + tazobactam; imipenem + cilastatina + relebactam; ou colistina + meropenem. Contudo, verifica-se a utilidade da associação (aztreonam mais avibactam) pelo que é recomendado o seu financiamento à luz da legislação em vigor.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

– Um estudo multicêntrico (REVISIT), que teve lugar em 81 centros, de 20 países, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 422 doentes adultos hospitalizados por infeção intra-abdominal complicada ou pneumonia adquirida no hospital ou pneumonia associada ao ventilador, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem aztreonam+avibactam (com metronidazol na infeção intra-abdominal complicada) [n= 282], ou meropenem com ou sem colistina (n= 140), não testou nenhuma hipótese formal e, nomeadamente, não testou formalmente o efeito do tratamento em nenhuma das medidas de resultado, sendo todas as análises descritivas e exploratórias. Por este motivo, não é possível inferir o efeito do tratamento em nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

– Não foi submetida evidência de comparação entre aztreonam mais avibactam, e ceftazidima + avibactam, ceftolozano + tazobactam, ou imipenem + cilastatina + relebactam, pelo que não foi possível comparar aztreonam mais avibactam com estes comparadores.

10. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Emblaveo (Aztreonam + Avibactam), e com base na avaliação simplificada e nos resultados da análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, 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.

12. Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report. Study C3601002 (REVISIT). A phase 3 prospective, randomized, multicenter, open-label, central assessor blinded, parallel group, comparative study to determine the efficacy, safety and tolerability of aztreonam avibactam (ATM-AVI) ± metronidazol (MTZ) versus meropenem ± colistin (MER±COL) for the treatment of serious infections due to Gram negative bacteria, including metallo β-lactamase (MBL) producing multidrug resistant pathogens, for which there are limited or no treatment options. 30 June 2023