

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

RECARBRIO (IMIPENEM + CILASTATINA + RELEBACTAM)

Tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativo em adultos com opções de tratamentos limitadas

Avaliação Prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

18/10/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 29/09/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Imipenem + Cilastatina + Relebactam

Nome do medicamento: Recarbrio

Apresentação(ões): 25 Unidades, Pó para solução para perfusão, 500 mg + 500 mg + 250 mg, nº registo 5793948

Titular da AIM: Merck Sharp & Dohme B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

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

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Recarbrio (Imipenem + Cilastatina + Relebactam) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativo em adultos com opções de tratamento limitadas.

Face ao comparador colistina o medicamento apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Recarbrio (Imipenem + Cilastatina + Relebactam), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado o seu financiamento pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS).

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

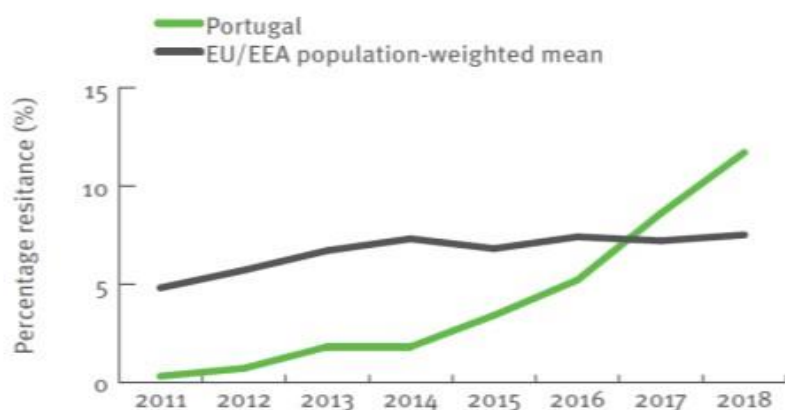
1. Epidemiologia e caracterização da doença

Atualmente, a principal ameaça à eficácia dos antibióticos advém da progressiva resistência dos Gram negativos a todos os beta-lactâmicos (incluindo as associações com inibidores de beta-lactamases como clavulanato e tazobactam e os carbapenemos), sendo que uma proporção significativa destes microrganismos são multirresistentes apresentando também resistência a quinolonas, aminoglicosídeos, gliciliclinas e em alguns casos até às polimixinas (estes últimos reconhecidamente antibióticos de difícil utilização face às múltiplas questões que se levantam relativas a fiabilidade dos testes de suscetibilidade in vitro, emergência de resistências durante tratamento, janela terapêutica estreita, má penetração em alguns tecidos, designadamente pulmão, falta de dados de farmacocinética/farmacodinâmica e frequentes toxicidades renal e/ou neurológica, entre outros efeitos adversos). Nos últimos dois anos foram introduzidas duas novas associações de cefalosporinas com inibidores de beta-lactamases, ceftolozano/tazobactam e ceftazidima/avibactam. A primeira tem sido resposta importante para muitas das estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* XDR sendo atualmente conjuntamente com as polimixinas os antibióticos com maior atividade sobre estes microrganismos. Contudo, alguns destes microrganismos XDR com resistência a carbapenemos são também resistentes a ceftolozano/tazobactam nomeadamente por ação de beta-lactamases tipo AmpC. A segunda combinação, ceftazidima/avibactam, encontra-se atualmente como uma das principais opções para tratamento de infeções por Enterobacterales resistentes a carbapenemos, produtores de carbapenemases como KPC e OXA-48. No entanto, existe evidência de que a sua atividade não é uniforme e, por exemplo, em relação a KPC-3 a sua eficácia é menor. Adicionalmente deve referir-se que estão descritos casos de desenvolvimento de resistência a este antibiótico durante tratamento. Assim, em ambos os casos - *Pseudomonas aeruginosa* e Enterobacterales resistentes a carbapenemos - torna-se evidente que a existência de alternativas terapêuticas é ainda uma necessidade urgente¹.

Na Europa, de acordo com o último relatório do ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2018. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2019) 7,5% das estirpes de *Klebsiella pneumoniae* isoladas em amostras invasivas apresentavam resistência a carbapenemos. De igual modo, em relação à *Pseudomonas aeruginosa*, 17,2% apresentavam resistência a

carbapenemos e 12,8% resistência combinada a piperacilina/tazobactam, ceftazidima, aminoglicosídeos, quinolonas e carbapenemos. Para Portugal, os valores apontados relativamente a taxas de resistência em estirpes invasivas foram em 2018 de: 15,7% para *Pseudomonas aeruginosa* e 11,7% para Enterobacterales. Este último valor é particularmente preocupante quando analisamos a sua evolução nos últimos 5 anos (Fig.1)¹.

Figura. 1. *Klebsiella pneumoniae*: percentagem (%) de isolados invasivos com resistência a carbapenemos



Podemos ainda citar o seguinte alerta feito pelo ECDC: *“In countries with high levels of multi-drug resistance, including resistance to carbapenems, only a few therapeutic options are available, for example colistin. In these countries, the presence of isolates with resistance to colistin is a serious warning that options for the treatment of infected patients are becoming even more limited.”* Este fenómeno é já uma realidade em países como Itália ou Grécia onde 5 a 25% das *Klebsiella pneumoniae* apresentam resistência combinada a colistina e carbapenemos¹.

Figura 2. *Klebsiella pneumoniae*: percentagem de isolados invasivos com resistência combinada a carbapenemos e colistina * EU/EEA, 2016. (ECDC, 2016)



Neste contexto, torna-se urgente disponibilizar novos antimicrobianos que possam constituir opção para o tratamento de infeções provocadas por este tipo de agentes multi ou mesmo pan-resistentes, que podem atualmente ser intratáveis levando a morte ou lesão grave. É, contudo, igualmente imperioso que seja feito um uso racional que permita minimizar o desenvolvimento de resistências a estes novos fármacos. A sua utilização deverá obedecer a políticas institucionais rigorosas geridas pelos Programas de Apoio à Prescrição de Antimicrobianos de cada hospital¹.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Recarbrio é composto pela associação em dose fixa de imipenem com cilastatina e relebactam. A apresentação proposta é de pó para solução para perfusão com respetivamente 500 mg + 500 mg + 250 mg de cada componente. Em relação a cada componente, refira-se que¹:

- Imipenem: é um derivado semi-sintético da tienamicina, composto antibiótico produzido pela bactéria filamentosa *Streptomyces cattleya*. Trata-se de um beta-lactâmico de administração injectável, da classe dos carbapenemos, descoberto já na década de 1970 e introduzido na prática clínica em meados da década de 1980. Os carbapenemos são, dentro da sua classe, as moléculas mais resistentes à acção das beta-lactamases produzidas por muitas bactérias Gram-negativas multi-resistentes. O imipenem exerce a sua actividade bactericida pela ligação às

proteínas de ligação à penicilina (PBPs), inibindo a formação do peptidoglicano, essencial à construção da parede celular das bactérias. Possui um largo espectro de acção, quer para organismos Gram-negativos quer para Gram-positivos.

- Cilastatina: não tem qualquer acção antibacteriana. É um inibidor competitivo, reversível e específico da desidropeptidase I, uma enzima renal que metaboliza e inativa o imipenem.
- Relebactam: a inovação desta nova co-formulação é a introdução do relebactam, um dos mais recentes inibidores das beta-lactamases. Este apresenta atividade contra as beta-lactamases de classe A e C (mas não B e D). Apesar de estruturalmente semelhante ao avibactam, estudos in vitro sugerem que a afinidade dos dois compostos por determinada beta-lactamase pode diferir, pese não ser ainda muito claro qual será o impacto dessas diferenças a nível clínico. Em particular por causa de eventuais diferenças de atividade face ao avibactam para as várias enzimas, é possível considerar a possibilidade de esta associação vir preencher alguma lacuna terapêutica, podendo demonstrar-se eficaz no combate a infeções resistentes à associação ceftazidima + avibactam.

As alternativas terapêuticas atualmente disponíveis utilizadas na prática clínica são colistina, ceftazidima + avibactam, e ceftolozano + tazobactam isoladamente ou em associação com outros antibióticos¹.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de imipenem + cilastatina + relebactam “*para o tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativo em adultos com opções de tratamentos limitadas*”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação de imipenem + cilastatina + relebactam.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes com infeções por Gram-negativos resistentes a carbapenemos	Imipenem + Cilastatina + Relebactam	▪ Colistina* (comparador 1) ▪ Ceftazidima + Avibactam* (comparador 2) ▪ Ceftolozano + Tazobactam* (comparador 3)

*Cada um isolado ou em associação com outros antibióticos

Termos de comparação¹

Tabela 2: *Termos de comparação*¹

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A posologia padrão da associação em estudo é de uma unidade/frasco, contendo imipenem/cilastatina/relebactam nas doses 500mg/500mg/250mg, 4 vezes por dia, (de 6/6 horas). A duração do tratamento varia em função do local e gravidade da infeção, estando no RCM definidos os seguintes períodos: - 5 a 10 dias para infeções complicadas das vias urinárias (podendo estender-se até aos 14 dias); - 7 a 14 dias para pneumonia adquirida no hospital associada ao ventilador. - 5 ou mais dias (dependendo do controlo de foco) para infeção intra-abdominal complicada Para doentes com compromisso renal, as doses recomendadas são inferiores e de acordo com a seguinte tabela:										
		<table><tr><th>Depuração da creatinina calculada (ml/min)</th><th>Posologia recomendada de Recar (imipenem/cilastatina/relebactam)</th></tr><tr><td>Inferior a 90 a igual ou superior a 60</td><td>400/400/200</td></tr><tr><td>Inferior a 60 a igual ou superior a 30</td><td>300/300/150</td></tr><tr><td>Inferior a 30 a igual ou superior a 15</td><td>200/200/100</td></tr><tr><td>Doença renal terminal (DRT) em hemodiálise</td><td>200/200/100</td></tr></table>	Depuração da creatinina calculada (ml/min)	Posologia recomendada de Recar (imipenem/cilastatina/relebactam)	Inferior a 90 a igual ou superior a 60	400/400/200	Inferior a 60 a igual ou superior a 30	300/300/150	Inferior a 30 a igual ou superior a 15	200/200/100	Doença renal terminal (DRT) em hemodiálise	200/200/100
		Depuração da creatinina calculada (ml/min)	Posologia recomendada de Recar (imipenem/cilastatina/relebactam)									
		Inferior a 90 a igual ou superior a 60	400/400/200									
		Inferior a 60 a igual ou superior a 30	300/300/150									
Inferior a 30 a igual ou superior a 15	200/200/100											
Doença renal terminal (DRT) em hemodiálise	200/200/100											
Nestes moldes, um tratamento completo requer entre 20 a 56 frascos.												

Medicamento
comparador

Colistimetato de sódio

A dose padrão é de 9 MUI/dia, dividida por 2 a 3 tomas. De acordo com a gravidade clínica, pode justificar-se uma dose de carga de 9 MUI. Em casos excepcionais, quer a dose de manutenção quer a de carga podem ascender até aos 12 MUI.

Nos doentes com compromisso renal, estão previstos os seguintes ajustes:

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose diária
< 50-30	5,5-7,5 MUI
< 30-10	4,5-5,5 MUI
< 10	3,5 MUI

A duração de tratamento é também variável de acordo com o local de infeção e a gravidade da mesma, pelo que para efeitos de comparação se podem assumir os mesmos tempos de tratamento indicados para a associação em análise.

Ceftazidima + avibactam

A dose indicada da associação ceftazidima/avibactam é de 2g/500mg a cada 8 horas (3 vezes ao dia). As durações de tratamento recomendadas em RCM são as mesmas que para o medicamento em estudo.

Em doentes com compromisso renal devem ser efetuados os ajustes previstos na seguinte tabela:

CLCr estimada (ml/min)	Regime de dose	Frequência	Tempo de perfusão
31-50	1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
16-30	0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	2 horas
6-15	0,75 g/0,1875 g	Cada 24 horas	2 horas
Doença Renal Terminal (DRT) incluindo em hemodiálise	0,75 g/0,1875 g	Cada 48 horas	2 horas

Ceftolozano + tazobactam

A posologia indicada em RCM é a representada na seguinte tabela:

		<table><tr><th>Tipo de infeção</th><th>Dose</th><th>Frequência</th><th>Tempo de perfusão</th><th>Duração do tratamento</th></tr><tr><td>Infeção intra-abdominal complicada</td><td>1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam</td><td>A cada 8 horas</td><td>1 hora</td><td>4-14 dias</td></tr><tr><td>Infeção complicada das vias urinárias Pielonefrite aguda</td><td>1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam</td><td>A cada 8 horas</td><td>1 hora</td><td>7 dias</td></tr><tr><td>Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador</td><td>2 g ceftolozano / 1 g tazobactam</td><td>A cada 8 horas</td><td>1 hora</td><td>8-14 dias</td></tr></table>	Tipo de infeção	Dose	Frequência	Tempo de perfusão	Duração do tratamento	Infeção intra-abdominal complicada	1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam	A cada 8 horas	1 hora	4-14 dias	Infeção complicada das vias urinárias Pielonefrite aguda	1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam	A cada 8 horas	1 hora	7 dias	Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador	2 g ceftolozano / 1 g tazobactam	A cada 8 horas	1 hora	8-14 dias
Tipo de infeção	Dose	Frequência	Tempo de perfusão	Duração do tratamento																		
Infeção intra-abdominal complicada	1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam	A cada 8 horas	1 hora	4-14 dias																		
Infeção complicada das vias urinárias Pielonefrite aguda	1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam	A cada 8 horas	1 hora	7 dias																		
Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador	2 g ceftolozano / 1 g tazobactam	A cada 8 horas	1 hora	8-14 dias																		
Nos doentes com compromisso renal, estão previstos os seguintes ajustes posológicos:																						
	<table><tr><th>CrCl estimada (ml/min)</th><th>Infeções intra-abdominais complicadas, infeções complicadas das vias urinárias, e pielonefrite aguda</th><th>Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador</th></tr><tr><td>30 a 50</td><td>500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas</td><td>1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas</td></tr><tr><td>15 a 29</td><td>250 mg ceftolozano / 125 mg tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas</td><td>500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas</td></tr><tr><td>Doença renal terminal, sujeito a hemodiálise</td><td>Uma dose de carga única de 500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam, seguida após 8 horas de uma dose de manutenção de 100 mg ceftolozano / 50 mg tazobactam administrada a cada 8 horas durante o resto do período de tratamento (nos dias da hemodiálise, a dose deverá ser administrada o mais cedo possível após terminar a hemodiálise)</td><td>Uma dose de carga única de 1,5 g ceftolozano / 0,75 g tazobactam seguida após 8 horas de uma dose de manutenção de 300 mg ceftolozano / 150 mg tazobactam administrada a cada 8 horas durante o resto do período de tratamento (nos dias da hemodiálise, a dose deverá ser administrada o mais cedo possível após terminar a hemodiálise)</td></tr></table>	CrCl estimada (ml/min)	Infeções intra-abdominais complicadas, infeções complicadas das vias urinárias, e pielonefrite aguda	Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador	30 a 50	500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas	1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas	15 a 29	250 mg ceftolozano / 125 mg tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas	500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas	Doença renal terminal, sujeito a hemodiálise	Uma dose de carga única de 500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam, seguida após 8 horas de uma dose de manutenção de 100 mg ceftolozano / 50 mg tazobactam administrada a cada 8 horas durante o resto do período de tratamento (nos dias da hemodiálise, a dose deverá ser administrada o mais cedo possível após terminar a hemodiálise)	Uma dose de carga única de 1,5 g ceftolozano / 0,75 g tazobactam seguida após 8 horas de uma dose de manutenção de 300 mg ceftolozano / 150 mg tazobactam administrada a cada 8 horas durante o resto do período de tratamento (nos dias da hemodiálise, a dose deverá ser administrada o mais cedo possível após terminar a hemodiálise)									
CrCl estimada (ml/min)	Infeções intra-abdominais complicadas, infeções complicadas das vias urinárias, e pielonefrite aguda	Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador																				
30 a 50	500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas	1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas																				
15 a 29	250 mg ceftolozano / 125 mg tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas	500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas																				
Doença renal terminal, sujeito a hemodiálise	Uma dose de carga única de 500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam, seguida após 8 horas de uma dose de manutenção de 100 mg ceftolozano / 50 mg tazobactam administrada a cada 8 horas durante o resto do período de tratamento (nos dias da hemodiálise, a dose deverá ser administrada o mais cedo possível após terminar a hemodiálise)	Uma dose de carga única de 1,5 g ceftolozano / 0,75 g tazobactam seguida após 8 horas de uma dose de manutenção de 300 mg ceftolozano / 150 mg tazobactam administrada a cada 8 horas durante o resto do período de tratamento (nos dias da hemodiálise, a dose deverá ser administrada o mais cedo possível após terminar a hemodiálise)																				
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	A administração requer a reconstituição prévia e diluição em 100 mL de cloreto de sódio 9 mg/mL. A solução deve perfundir em 30 minutos por via intravenosa.																				
		A preparação das doses previstas para doentes com compromisso renal implica o uso de um frasco por cada administração, com rejeição das quantidades não utilizadas.																				

**Medicamento
comparador**

Colistimetato de sódio

Permite a administração em bólus, devendo o conteúdo de cada ampola ser reconstituído com 10 mL água para injetáveis ou cloreto de sódio 9 mg/mL. Para perfusão, o conteúdo de cada frasco deve ser diluído em 50 mL de cloreto de sódio 9 mg/mL.

Ceftazidima + avibactam

Os frascos devem ser reconstituídos com 10 mL de água para injetáveis e posteriormente diluídos em 100 mL de cloreto de sódio 9 mg/mL (entre outros). Qualquer remanescente não aproveitado após reconstituição deve também ser rejeitado.

Ceftolozano + tazobactam

Os frascos devem ser reconstituídos com 10 mL de água para injetáveis (ou cloreto de sódio 9 mg/mL) e posteriormente diluídos em 100 mL de cloreto de sódio 9 mg/mL (ou em igual volume de glucose 50 mg/mL). Qualquer remanescente não aproveitado após reconstituição deve também ser rejeitado.

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medida de resultados*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Resposta clínica favorável	8	crítico
Erradicação microbiológica	6	importante
Mortalidade por infeção	9	crítico
Mortalidade global	8	crítico
Eventos adversos	4	importante
Eventos adversos graves	6	importante
Descontinuação de tratamento por toxicidade	8	crítico
Mortalidade associada ao fármaco	9	crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 47 doentes, com pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador, infecção intra-abdominal complicada, ou infecção do trato urinário complicada, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem 5 a 21 dias de imipenem + relebactam (n= 31) ou colistina + imipenem (n= 16), e avaliou a resposta global favorável (estudo RESTORE-IMI 1²).

O TAIM submeteu também dois estudos de fase 2 (NCT01506271 e NCT01505634)³⁻⁴, que embora não incluam a população de interesse (doentes com infeções por Gram-negativos resistentes a carbapenemos), fornecem, contudo, informação adicional.

O TAIM avaliou a exequibilidade de efetuar uma meta-análise em rede⁵ que permitisse comparar o regime imipenem + relebactam com os regimes ceftazidima + avibactam e ceftolozano + tazobactam. Com esse objetivo procedeu a uma revisão sistemática da literatura, procurando identificar estudos que incluíssem doentes com infeção do trato urinário complicada.

O TAIM concluiu que não era exequível fazer uma comparação indireta entre imipenem + relebactam, por um lado, e ceftazidima + avibactam e ceftolozano + tazobactam, por outro, pelos seguintes motivos:

- *Características baseline dos doentes (ex. proporção de doentes com insuficiência renal diferente; em alguns ensaios clínicos, estes doentes são excluídos);*
- *Características de agentes patogénicos de baseline (ex. proporção de diferentes tipos de agentes patogénicos na população do estudo difere consideravelmente entre os vários ensaios clínicos);*
- *Gravidade da doença (ex. em doentes com infeção complicada do trato urinário, a proporção de doentes com pielonefrite aguda é diferente entre os ensaios clínicos).*
- *Elevada heterogeneidade na terapêutica empírica / terapêutica dirigida: o Em diferentes ensaios clínicos, os antibióticos foram dados tanto como terapêutica dirigida (como no RESTORE-IMI 1 onde o perfil de suscetibilidade do agente patogénico causador era conhecido previamente à administração da terapêutica) versus empírica (onde os perfis de suscetibilidade não é conhecido previamente à administração do antibiótico) - este ponto é particularmente crítico em doentes*

com infeções intra-abdominais complicadas, nos quais não é habitual a confirmação do agente e suscetibilidade previamente ao tratamento.

- Alguns ensaios clínicos consideram apenas um tipo de infeção (habitualmente infeção complicada do trato urinário) e outros ensaios clínicos (como o RESTORE-IMI 1) consideram vários tipos de infeção. Os resultados podem não ser adequadamente estratificados por cada local de infeção, e mesmo que sejam fornecidos os resultados estratificados, estes subgrupos poderão não ter poder estatístico ou informação de baseline suficientemente detalhada reportada que permita uma comparação indireta das terapêuticas.*
- As definições de infeção clínica e resistência antimicrobiana (ex. breakpoints publicados para determinar resistência/não-suscetibilidade) têm alterado ao longo do tempo, dificultando a comparação de estudos de anos diferentes.*
- Os antibióticos são normalmente avaliados em ensaios clínicos de não inferioridade, devido a questões éticas que proíbem a administração de um medicamento com suspeita de ter uma eficácia inferior. Uma vez que os ensaios clínicos individuais não têm como objetivo, ou capacidade, para identificar diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos, não é expectável que uma comparação indireta da evidência baseada nestes ensaios clínicos apresente uma conclusão suportando a utilização de uma terapêutica em detrimento de outra.*

Todas as questões incluídas nos pontos anteriores são apresentadas de forma genérica, sem suficiente detalhe. Foi considerado que o referido no anterior ponto 5.3.5. não parece ser uma conclusão da avaliação de exequibilidade, mas apenas uma afirmação hipotética, e o referido no ponto 5.3.7. não é um argumento válido para não proceder a comparações indiretas com os comparadores de interesse. Como não foi submetido o relatório completo da avaliação de exequibilidade de proceder a uma comparação indireta entre imipenem + relebactam e ceftazidima + avibactam e ceftolozano + tazobactam, não foi possível confirmar a impossibilidade de efetuar estas comparações.

Considerou-se que o único estudo submetido (RESTORE-IMI 1²) era relevante para a presente avaliação, uma vez que permitia comparar a intervenção de interesse com o comparador 1 definido na matriz de avaliação. Não obstante, o facto de a conclusão de inexecuibilidade de efetuar comparações entre a intervenção de interesse e os comparadores 2 e 3 não ter seguido um processo transparente foi motivo de preocupação. Considerou-se também que os dois estudos de fase 2 (NCT01506271 e

NCT01505634)³⁻⁴, embora não relevantes para a presente avaliação, poderiam aportar informação complementar para a avaliação de interesse.

Descrição dos estudos avaliados

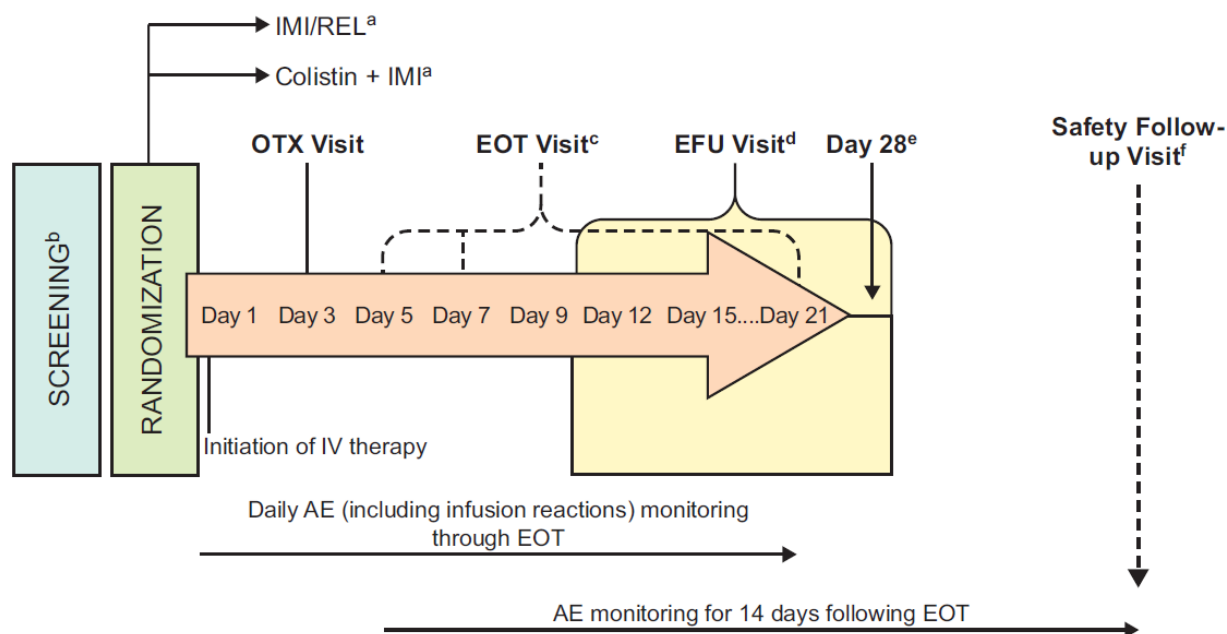
Estudo RESTORE-IMI 1²

Desenho de estudo

O estudo RESTORE-IMI 1² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 47 doentes, com pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador, infeção intra-abdominal complicada, ou infeção do trato urinário complicada, causados por patógenos não suscetíveis ao imipenem (mas suscetíveis à colistina e imipenem-relebactam), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem 5 a 21 dias de imipenem + relebactam (n= 31) ou colistina + imipenem (n= 16), e avaliou a resposta global favorável.

O estudo RESTORE-IMI 1 não incluiu um teste estatístico formal para as medidas de eficácia. O desenho do estudo está representado na Figura 3.

Figura 3: *Desenho do estudo RESTORE-IMI 1*



Fonte: Extraído de referência 2

Crêterios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos, com idades igual ou superior a 18 anos, hospitalizados, com pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador, infeção intra-abdominal complicada, ou infeção do trato urinário complicada, causados por patogenos não suscetíveis ao imipenem (mas suscetíveis à colistina e imipenem-relebactam), e sem melhoria com qualquer tratamento prévio. Os patogenos com suscetibilidade interm dia foram considerados como não suscetíveis.

Foram excluídos os doentes com uma pontuação *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) superior a 30; depuração de creatinina inferior a 15 mL/minuto ou necessitando de diálise; medicados com agentes inalados ou sist micos ativos contra enterobacteriaceae, pseudomonas spp. e bacilos anaeróbios gram-negativos; com tratamento prévio com colistina; com pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador com obstruções pulmonares; ou obstrução completa de qualquer região do trato urinário na infeção do trato urinário complicada.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados na relação de 2:1, para imipenem + relebactam ou colistina + imipenem, 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 estratificada por tipo de infeção.

O estudo teve um desenho em dupla ocult  o, através do uso de sacos de infusão com mangas opacas.

Procedimentos

Os doentes receberam, ao longo de um período de 30 minutos, imipenem + relebactam endovenoso (na dose de 500 mg/250 mg cada 6 horas) + placebo, ou colistina endovenosa (na dose inicial de 300 mg seguida de dose de manutenção até 150 mg cada 12 horas) + imipenem (na dose de 500 mg cada 6 horas).

As doses de antibióticos foram ajustadas para a função renal. A duração mínima de tratamento foi de 5 dias (infecção intra-abdominal complicada, ou infecção do trato urinário complicada) ou 7 dias (pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador), sendo a duração máxima de 21 dias.

Os doentes foram avaliados no dia 1 (aleatorização), dia 3, no final do tratamento, cinco a nove dias após o final do tratamento (visita de seguimento), e no dia 28.

Os sinais e sintomas foram avaliados diariamente durante o tratamento, na visita de seguimento e no dia 28.

Foram realizadas culturas aeróbicas (no caso de infecção intra-abdominal complicada também anaeróbicas) do local de infecção uma semana ou menos antes da aleatorização, no dia 3, final de tratamento, e visita de seguimento. No caso de pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador ou infecção intra-abdominal complicada eram feitas culturas adicionais, sempre que houvesse indicação de progressão da doença, ou o doente fosse submetido a procedimentos de drenagem.

Foram realizadas hemoculturas no dia 1 e, se positivas, repetidas até que se obtivessem duas culturas consecutivas negativas.

Os procedimentos realizados durante o estudo estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Procedimentos ao longo do estudo

Trial Period:	Screening	IV Study Therapy			Post-Therapy		
Visit Title:	Visit 1 Screening	Visit 2 Randomization /Initiation of Therapy	Visit 3 On Therapy (OTX)	Visit 4 End of Therapy (EOT)	Visit 5 Early Follow-Up (EFU)	Visit 6 Day 28 ^a	Visit 7 Safety Follow-Up Visit (Optional) ^b
Scheduled Day	≤24 hours pre-randomization	Day 1	Day 3	Day 5/7 to Day 21 ^c	5 to 9 days following EOT	Day 28 post-randomization	14 days following EOT
Scheduling Window	≤24 hours pre-randomization	N/A	N/A	≤24 hours after last dose of study therapy	+ 2 days	+3 days	+ 2 days
Administrative Procedures							
Informed Consent	X						
Informed Consent for Future Biomedical Research (optional)	X						
Inclusion/Exclusion Criteria	X						
Subject Identification Card	X						
Medical History, including full assessment of details of infection site diagnoses ⁸	X						
Prior or Concomitant Medication Review	X	X	X	X	X	X	X
Treatment Allocation/Randomization & Stratification		X					
Administration of IV Study Therapy		← Daily →					
Clinical Procedures/Assessments							
APACHE II Score	X						
Full Physical Examination		X					
Directed Physical Examination			X	X	X	X	X
Vital Signs (heart rate, blood pressure, respiratory rate, oral/tympanic temperature) ⁸		← Daily during IV therapy →			X	X	X
Height		X					
Weight		X					
Adverse Events Monitoring ²	X	X	X	X	X	X	X
Local infusion tolerability monitoring ⁴		← Daily during IV therapy →			X		
Review of clinical signs and symptoms of infection (including both primary and secondary infections) ²		← Daily during IV therapy →			X	X	
Chest x-ray (HABP/VABP only)		X ⁸		X			
PaO ₂ /FiO ₂ Ratio and O ₂ Saturation (HABP/VABP only) ³		← Daily during IV therapy →			X	X	
Infection source control review ²		X	X	X			
Laboratory Procedures/Assessments							
Blood for hematology ⁸		X	X	X	X	X	X
Blood for chemistry ⁸		X	X	X	X	X	X
Urine for urinalysis ^{8,1}		X		X			
β-Human Chorionic Gonadotropin (β-hCG), in women of reproductive potential only ^{2b}	X					X	
Blood for Future Biomedical Research (optional) ^{2b}		X					
IMI, IMI/RELand colistin susceptibility ²	X						
Infection Site Specimen for Culture and Susceptibility							
HABP/VABP, cIAIP ²		X ³	X ³	X ³	X ³		
cUTI ²		X ³	X	X	X		
Blood Specimen for Culture and Susceptibility ²		X	As clinically indicated or, if prestudy blood culture was positive, repeat daily until negative on 2 consecutive cultures				
Population Pharmacokinetics Analysis							
Whole blood to collect plasma for REL, IMI, and CIL assay ^{2b}	X	X					
Efficacy Evaluation							
Clinical Response Assessment ²			X	X	X	X	
Microbiological Response Rating ^{2b}			X	X	X		
Survival Assessment						X	

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida primária de resultado foi a resposta global avaliada centralmente, definida de forma diferente para cada infecção. No caso de pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador foi medida pela mortalidade global aos 28 dias, no caso da infecção intra-abdominal complicada foi a resposta clínica no dia 28, e no caso da infecção do trato urinário complicada foi um composto de resposta clínica e microbiológica na visita de seguimento.

Uma resposta clínica favorável foi definida como a resolução dos sintomas e sinais, e uma resposta microbiológica favorável foi definida como a erradicação dos uropatogenos identificados.

As medidas secundárias de eficácia foram a resposta clínica no dia 28, mortalidade global no dia 28, e nefrotoxicidade emergente do tratamento. Nos doentes com função renal basal normal (creatinina <1,2 mg/dL) nefrotoxicidade foi definida por uma duplicação da creatinina sérica para um valor superior a 1,2 mg/dL ou redução de pelo menos 50% na depuração da creatinina. Nos doentes com disfunção renal pré-existente (creatinina $\geq$ 1,2 mg/dL) nefrotoxicidade foi definida com um aumento da creatinina sérica igual ou superior a 1 mg/dL, uma redução da depuração de creatinina de pelo menos 20%, ou necessidade de terapêutica de substituição da função renal. As medidas de resultado exploratórias incluíram a resposta microbiológica favorável.

Análise estatística

O estudo não tinha uma hipótese estatística formal. O tamanho da amostra foi baseado apenas na disponibilidade logística, sem qualquer estimativa estatística, tendo sido planeada a inclusão de 54 doentes.

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar modificada (mITT), que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Resultados

Dezasseis centros de 11 países (Portugal não participou) participaram no estudo, tendo incluído doentes entre outubro de 2015 e setembro de 2017.

Fluxo de doentes

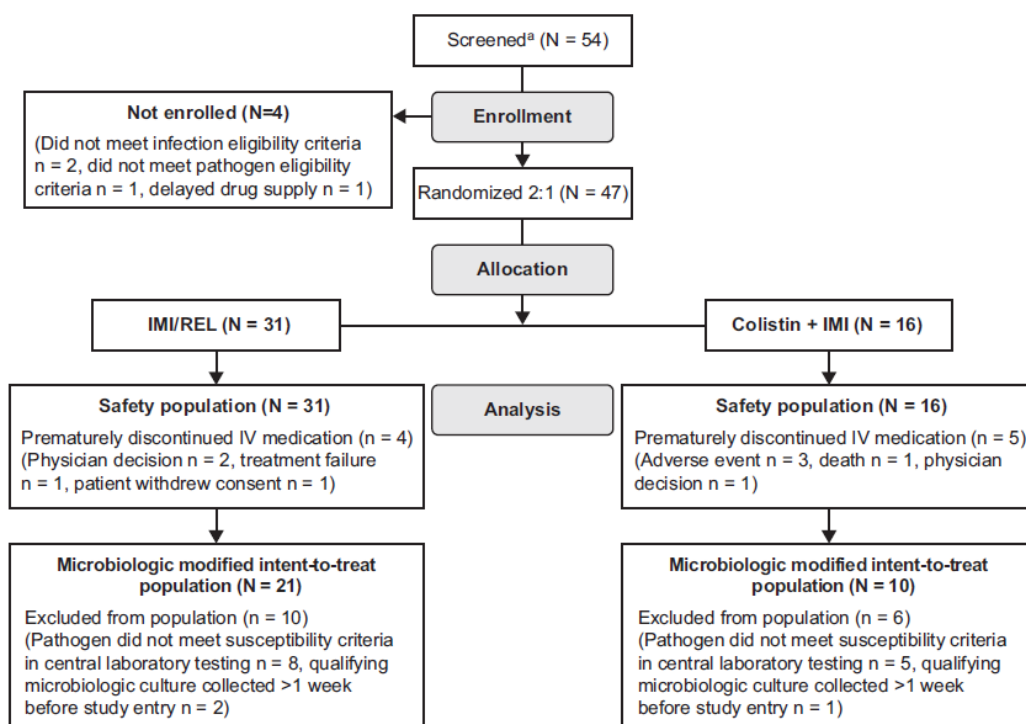
O estudo RESTORE-IMI 1 incluiu 47 doentes, dos quais 31 alocados ao grupo imipenem + relebactam, e 16 alocados ao grupo colistina + imipenem.

Do total, 10/31 doentes (32,3%) no grupo imipenem + relebactam, e 6/16 doentes (37,5%), foram excluídos da população mITT, pelo que as análises de eficácia incluíram 21 doentes no grupo imipenem + relebactam, e 10 doentes no grupo colistina + imipenem. Os motivos de não inclusão na população

mITT, nos grupos imipenem + relebactam e no grupo colistina + imipenem respetivamente, foram o patógeno não cumprir com os critérios de sensibilidade (25,8% vs 37,5%), e a cultura basal ter mais de uma semana (6,5% vs 6,3%).

Estes dados são apresentados na Figura 4.

Figura 4: *Fluxo de doentes*



Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Observaram-se diferenças significativas entre grupos de tratamento, em relação às características demográficas e clínicas das populações incluídas, em termos de função renal, pontuação APACHE II, diagnóstico primário, e patógenos identificados.

As características basais das populações incluídas no estudo RESTORE-IMI 1 por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: Características basais das populações

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	21		10		31	
Gender						
Male	13	(61.9)	7	(70.0)	20	(64.5)
Female	8	(38.1)	3	(30.0)	11	(35.5)
Race						
Multi-racial	3	(14.3)	0	(0.0)	3	(9.7)
White	18	(85.7)	10	(100.0)	28	(90.3)
Age (years)						
< 65	15	(71.4)	5	(50.0)	20	(64.5)
≥ 65	6	(28.6)	5	(50.0)	11	(35.5)
18 to 40	6	(28.6)	0	(0.0)	6	(19.4)
41 to 64	9	(42.9)	5	(50.0)	14	(45.2)
65 to 74	5	(23.8)	3	(30.0)	8	(25.8)
≥ 75	1	(4.8)	2	(20.0)	3	(9.7)
Subjects with data	21		10		31	
Mean	53.6		63.3		56.7	
SD	16.9		11.3		15.8	
Median	59		61		59	
Range	19 to 75		49 to 80		19 to 80	
Weight (kg)						
≥ 70	13	(61.9)	6	(60.0)	19	(61.3)
< 70	8	(38.1)	4	(40.0)	12	(38.7)
Subjects with data	21		10		31	
Mean	76.4		75.2		76.0	
SD	19.6		19.6		19.3	
Median	75.0		75.6		75.0	
Range	53.0 to 132.3		52.8 to 117.0		52.8 to 132.3	
Region						
Europe	18	(85.7)	8	(80.0)	26	(83.9)
South America	3	(14.3)	1	(10.0)	4	(12.9)

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
North America	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(3.2)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	3	(14.3)	2	(20.0)	5	(16.1)
Not Hispanic or Latino	18	(85.7)	8	(80.0)	26	(83.9)
APACHE II Score						
APACHE II Score ≤ 15	14	(66.7)	8	(80.0)	22	(71.0)
APACHE II Score > 15	7	(33.3)	2	(20.0)	9	(29.0)
Stratum						
HABP/VABP	8	(38.1)	3	(30.0)	11	(35.5)
cIAI	2	(9.5)	2	(20.0)	4	(12.9)
cUTI	11	(52.4)	5	(50.0)	16	(51.6)
Primary Diagnosis						
HABP	1	(4.8)	1	(10.0)	2	(6.5)
VABP	7	(33.3)	2	(20.0)	9	(29.0)
cIAI	2	(9.5)	2	(20.0)	4	(12.9)
cUTI with UT abnormalities	5	(23.8)	3	(30.0)	8	(25.8)
cUTI, acute pyelonephritis	6	(28.6)	2	(20.0)	8	(25.8)
Secondary Diagnosis						
Blood stream infection [†]	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(3.2)
None	20	(95.2)	10	(100.0)	30	(96.8)
Creatinine Clearance (mL/min)						
≥ 90	8	(38.1)	3	(30.0)	11	(35.5)
< 90 to ≥ 60	8	(38.1)	4	(40.0)	12	(38.7)
< 60 to ≥ 30	3	(14.3)	2	(20.0)	5	(16.1)
< 30 to ≥ 15	1	(4.8)	1	(10.0)	2	(6.5)
Not applicable	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(3.2)
Polymicrobial Infections						
Single pathogen isolated(monomicrobial)	21	(100.0)	9	(90.0)	30	(96.8)
Bacteremia^{††}						
Yes	1	(4.8)	1	(10.0)	2	(6.5)
No	5	(23.8)	2	(20.0)	7	(22.6)
Unknown [§]	15	(71.4)	7	(70.0)	22	(71.0)
[†] A secondary diagnosis of blood stream infection was recorded in the event that both the primary infection site and a blood cultures were positive for the same pathogen at baseline. ^{††} Subjects with baseline blood cultures showing the presence of bacteria, regardless of antimicrobial susceptibility profile. [§] Baseline blood culture not collected. IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium. HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia; VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection. UT = urinary tract. APACHE = acute physiological and chronic health evaluation.						

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Resposta global favorável

Foi observada uma resposta global favorável em 15/21 doentes (71,4%; IC95% 49,8 a 86,4) no grupo imipenem + relebactam, e em 7/10 doentes (70,0%; IC95% 39,2 a 89,7) no grupo imipenem + colistina (diferença ajustada: - 7,3; IC95% -27,5 a 21,4).

Resposta clínica favorável no dia 28

Foi observada uma resposta clínica favorável em 15/21 doentes (71,4%; IC95% 49,8 a 86,4) no grupo imipenem + relebactam, e em 4/10 doentes (40,0%; IC95% 16,7 a 68,8) no grupo imipenem + colistina (diferença ajustada: 26,3; IC95% 1,3 a 51,5).

Mortalidade global no dia 28

Morreram 2/21 doentes (9,5%; IC95% 1,4 a 30,1) no grupo imipenem + relebactam, e 3/10 doentes (30,0%; IC95% 10,3 a 60,8) no grupo imipenem + colistina (diferença ajustada: -17,3; IC95% -46,4 a 6,7).

Nefrotoxicidade emergente do tratamento

Foi observada nefrotoxicidade emergente do tratamento em 3/29 doentes (10,3%; IC95% 2,8 a 27,2) no grupo imipenem + relebactam, e em 9/16 doentes (56,3%; IC95% 33,2 a 76,9) no grupo imipenem + colistina (diferença ajustada: -45,9; IC95% -69,1 a -18,4).

No grupo imipenem + relebactam, a creatinina sérica era 1,1±0,54 mg/dL no basal (intervalo: 0,3-2,5), 0,9±0,54 mg/dL no final do tratamento (intervalo: 0,1-2,7), e 1,2±0,58 mg/dL no dia 28 (intervalo: 0,2-2,7). No grupo imipenem + colistina, a creatinina sérica era 1,3±1,08 mg/dL no basal (intervalo 0,4-4,3), 1,9±1,72 mg/dL no final do tratamento (intervalo: 0,6-5,9), e 2,2±1,83 mg/dL no dia 28 (intervalo: 0,9-6,0).

No grupo imipenem + relebactam, a depuração de creatinina era $94,4 \pm 57,06$ mL/min no basal (intervalo: 22,2-262,3), $128,3 \pm 92,79$ mL/min no final do tratamento (intervalo: 20,5-438,0), e $87,7 \pm 60,16$ mL/min no dia 28 (intervalo: 20,0-299,7). No grupo imipenem + colistina, a depuração de creatinina era $81,6 \pm 39,15$ mL/min no basal (intervalo: 19,8-151,7), $64,1 \pm 33,95$ mL/min no final do tratamento (intervalo: 14,5-113,2), e $55,5 \pm 32,42$ mL/min no dia 28 (intervalo: 14,2-97,9).

A população avaliável para a creatinina sérica e para a depuração da creatinina variou entre 20 e 25 no grupo imipenem + relebactam, e entre 9 e 14 no grupo imipenem + colistina.

Resposta microbiológica favorável

No final do período de seguimento, apenas 8 doentes (38,1%) no grupo relebactam e 5 doentes (50%) no grupo colistina eram avaliáveis em termos de resposta microbiológica favorável. Observou-se uma resposta microbiológica favorável em 72,7% (IC95% 42,9 a 90,8) no grupo relebactam, e em 100% (IC95% 51,1 a 100) no grupo colistina (diferença entre grupos: -27,3; IC95% -52,8 a 12,8).

Estes dados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Resposta microbiológica favorável

Visit	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Difference in % vs CMS + IMI	
	n	%(95% CI) [†]	n	%(95% CI) [†]	%	(90% CI) [‡]
Subjects in population	11		5			
OTX	11	100.0 (70.0, 100.0)	5	100.0 (51.1, 100.0)	0.0	(-20.8, 36.6)
EOT	11	100.0 (70.0, 100.0)	5	100.0 (51.1, 100.0)	0.0	(-20.8, 36.6)
EFU	8	72.7 (42.9, 90.8)	5	100.0 (51.1, 100.0)	-27.3	(-52.8, 12.8)
The overall microbiological outcome is based on microbiological culture results for all gram-negative baseline pathogens that are imipenem-non-susceptible, IMI/REL-susceptible and colistin-susceptible. IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium. cUTI = complicated urinary tract infection. OTX = on therapy (Day 3); EOT = end of therapy; EFU = early follow-up (days 5 to 9 post end of therapy). [†] 95% confidence intervals are based on Agresti & Coull method. [‡] 90% confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method.						

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 22/31 doentes (71,0%) no grupo imipenem + relebactam, e em 13/16 doentes (81,3%) no grupo imipenem + colistina (diferença não ajustada: -10,3; IC95% -33,1 a 18,0). Observaram-se eventos adversos relacionados com o tratamento em 5/31 doentes (16,1%) no grupo imipenem + relebactam, e em 5/16 doentes (31,3%) no grupo imipenem + colistina (diferença não ajustada: -15,1; IC95% -42,3 a 9,2).

Observaram-se eventos adversos graves em 3/31 doentes (9,7%) no grupo imipenem + relebactam, e em 5/16 doentes (31,3%) no grupo imipenem + colistina (diferença não ajustada: -26,1; IC95% -47,8 a 1,3). Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 0/31 doentes (0,0%) no grupo imipenem + relebactam, e em 0/16 doentes (0%) no grupo imipenem + colistina (diferença não ajustada: 0%; IC95% -19,7 a 11,2).

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 0/31 doentes (0%) no grupo imipenem + relebactam, e 3/16 doentes (18,8%) no grupo imipenem + colistina (diferença não ajustada: -18,8; IC95% -43,3 a -6,2). Descontinuaram tratamento por eventos adversos relacionados com o tratamento 0/31 doentes (0%) no grupo imipenem + relebactam, e 2/16 doentes (12,5%) no grupo imipenem + colistina (diferença não ajustada: -12,5; IC95% -36,3 a -0,3).

Alterações da função hepática e função renal foram mais frequentes com colistina do que com relebactam. Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: Eventos adversos relacionados com o tratamento mais frequentes

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		16		47	
with one or more adverse events	5	(16.1)	5	(31.3)	10	(21.3)
with no adverse events	26	(83.9)	11	(68.8)	37	(78.7)
Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
Leukopenia	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
Gastrointestinal disorders	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
Hypoaesthesia oral	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
General disorders and administration site conditions	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(4.3)
Infusion site erythema	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
Pyrexia	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
Investigations	2	(6.5)	4	(25.0)	6	(12.8)
Alanine aminotransferase increased	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
Aspartate aminotransferase increased	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
Blood creatinine increased	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
Creatinine renal clearance decreased	2	(6.5)	2	(12.5)	4	(8.5)
Metabolism and nutrition disorders	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
Hyperglycaemia	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
Nervous system disorders	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(4.3)
Dizziness	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(4.3)
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.						
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.						
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium.						

Fonte: Extraído de referência 2

Estudo NCT01506271³

O estudo NCT01506271³ foi um estudo de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 351 doentes, com suspeita clínica e/ou infeção intra-abdominal complicada documentada bacteriologicamente, requerendo hospitalização e antibióticos endovenosos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem 250 mg REL (n= 118), 125 mg REL (n= 116) ou placebo (n= 117), administrados por via endovenosa com 500 mg de imipenem-cilastina, cada 6 horas durante 4 a 14 dias, e avaliou a resposta clínica favorável à data de descontinuação da terapêutica endovenosa.

Trinta e seis doentes (13%) apresentavam infecções a gram-negativos resistentes a imipenem à data da aleatorização. O estudo teve um desenho de não inferioridade, sendo a margem de não inferioridade de 15%.

À data de descontinuação da terapêutica endovenosa, 89,9% (80/89) dos doentes no grupo 250 mg REL + IMI e 90,2% (83/92) no grupo placebo + IMI atingiram uma resposta clínica favorável (diferença: -0,3; IC95% -9,6 a 8,9), ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% não indica a existência de superioridade.

À data de seguimento tardio, 87,6% (78/89) dos doentes no grupo 250 mg REL + IMI e 85,9% (79/92) no grupo placebo + IMI atingiram uma resposta clínica favorável (diferença: 1,8; IC95% -8,5 a 12,0), não indicando a existência de superioridade.

Estudo NCT01505634⁴

O estudo NCT01505634⁴ foi um estudo de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 119 doentes, com infecção do trato urinário complicada ou pielonefrite aguda, independentemente da suscetibilidade antibacteriana do patógeno causador, requerendo hospitalização e antibióticos endovenosos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem 250 mg REL (n= 71), 125 mg REL (n= 79) ou placebo (n= 80), administrados por via endovenosa com 500 mg de imipenem-cilastina, cada 6 horas durante 4 a 14 dias, e avaliou a resposta microbiológica favorável à data de descontinuação da terapêutica endovenosa.

Vinte e cinco doentes (10,9%) apresentavam infecções a gram-negativos resistentes a imipenem à data da aleatorização. O estudo teve um desenho de não inferioridade, sendo a margem de não inferioridade de 15%.

À data de descontinuação da terapêutica endovenosa, 95,5% dos doentes no grupo 250 mg REL + IMI e 98,7% no grupo placebo + IMI atingiram uma resposta microbiológica favorável (diferença: -3,1; IC95% -11,2 a -3,2), ficando demonstrada a não inferioridade.

À data de seguimento tardio, 88,7% dos doentes no grupo 250 mg REL + IMI e 88,2% no grupo placebo + IMI atingiram uma resposta clínica favorável (diferença: -0,6; IC95% -11,2 a 11,6), não indicando a existência de superioridade.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de imipenem + relebactam foi depois analisado para cada medida de resultado.

Contudo, como o plano estatístico do estudo RESTORE-IMI 1 não incluiu um teste estatístico formal para as medidas de eficácia, não é possível utilizar os resultados do estudo para inferir o efeito do tratamento e, nomeadamente, para inferir o efeito comparativo do tratamento sobre cada uma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

7. Qualidade da evidência submetida

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

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa para todas as *medidas de resultado* (Tabela 8). A qualidade global da evidência foi classificada como muito baixa. Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de imipenem + cilastatina + relebactam “*para o tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativo em adultos com opções de tratamentos limitadas*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de imipenem + cilastatina + relebactam numa única população: doentes com infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativo em adultos com opções de tratamentos limitadas, em que a intervenção era imipenem + cilastatina + relebactam, e o comparador era colistina ou ceftazidima + avibactam ou ceftolozano + tazobactam.

Foi considerado que o único estudo submetido (RESTORE-IMI 1²) era relevante para a presente avaliação, uma vez que permitia comparar a intervenção de interesse com o comparador 1 definido na matriz de avaliação, mas houve preocupação com o facto de a conclusão de inexecutabilidade de efetuar comparações entre a intervenção de interesse e os comparadores 2 e 3 não ter seguido um processo transparente. Considerou-se também que os dois estudos de fase 2 (NCT01506271 e NCT01505634)³⁻⁴, embora não relevantes para a presente avaliação, poderiam aportar informação complementar para a avaliação de interesse.

O estudo RESTORE-IMI 1 foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 47 doentes, com pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador, infeção intra-abdominal complicada, ou infeção do trato urinário complicada, causados por patógenos não suscetíveis ao imipenem (mas suscetíveis à colistina e imipenem-relebactam), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem 5 a 21 dias de imipenem + relebactam (n= 31) ou colistina + imipenem (n= 16), e avaliou a resposta global favorável. Este estudo permitia a comparação da intervenção de interesse com o comparador 1 definido na matriz de avaliação. Não foi submetida qualquer evidência que permitisse avaliar as comparações entre imipenem + relebactam e os comparadores 2 e 3.

Para serem incluídos os doentes tinham de ter idade igual ou superior a 18 anos, estar hospitalizados, com pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador, infeção intra-abdominal complicada, ou infeção do trato urinário complicada, causados por patógenos não suscetíveis ao imipenem (mas suscetíveis à colistina e imipenem-relebactam), e sem melhoria com qualquer tratamento prévio. Assim, o estudo RESTORE-IMI 1 incluiu uma população ‘mista’ que dificulta a interpretação dos resultados. Do

total, 35,5% dos doentes tinham pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador, 51,6% infecção do trato urinário complicada, e 12,9% infecção intra-abdominal complicada.

Adicionalmente, observaram-se diferenças significativas entre grupos de tratamento, em relação às características demográficas e clínicas das populações incluídas, em termos de função renal, pontuação APACHE II, diagnóstico primário, e patógenos identificados, que colocam em causa a validade dos resultados. Outras limitações do estudo incluem a exclusão das análises de eficácia de um número significativo de doentes aleatorizados por não cumprirem os critérios de inclusão, e o plano estatístico do estudo RESTORE-IMI 1 não incluir um teste estatístico formal para as medidas de eficácia, impossibilitando a utilização dos resultados do estudo para inferir o efeito do tratamento.

De salientar ainda que o estudo RESTORE-IMI 1 incluiu um número muito pequeno de doentes (apenas 10 doentes no grupo colistina), pelo que os resultados deste estudo são dificilmente extrapoláveis para as populações de interesse.

A nefrotoxicidade dos fármacos foi avaliada como uma medida de resultado, tendo sido usada a seguinte definição: nos doentes com função renal basal normal (creatinina $<1,2$ mg/dL) ‘nefrotoxicidade’ foi definida por uma duplicação da creatinina sérica para um valor superior a $1,2$ mg/dL ou redução de pelo menos 50% na depuração da creatinina. Nos doentes com disfunção renal pré-existente (creatinina $\geq 1,2$ mg/dL) ‘nefrotoxicidade’ foi definida com um aumento da creatinina sérica igual ou superior a 1 mg/dL, uma redução da depuração de creatinina de pelo menos 20%, ou necessidade de terapêutica de substituição da função renal. De salientar, a relevância clínica desta definição é incerta.

Foi observada ‘nefrotoxicidade’ emergente do tratamento em 3/29 doentes (10,3%; IC95% 2,8 a 27,2) no grupo imipenem + relebactam, e em 9/16 doentes (56,3%; IC95% 33,2 a 76,9) no grupo imipenem + colistina (diferença ajustada: -45,9; IC95% -69,1 a -18,4), ou seja, a ‘nefrotoxicidade’ emergente foi maior no grupo imipenem + colistina do que no grupo imipenem + relebactam. Contudo, a nefrotoxicidade parece manejável, e a interpretação dos resultados é dificultada pelo pequeno tamanho da amostra, por desequilíbrio na função renal entre grupos de tratamento, por utilização de medidas de resultado com elevado erro de medição (depuração de creatinina) e por percentagem elevada de dados em falta.

Na verdade, e em relação ao **reduzido tamanho da amostra**, e como já afirmado, o estudo RESTORE-IMI 1 incluiu um número muito pequeno de doentes (apenas 21 doentes no grupo relebactam e 10 doentes no grupo colistina), colocando em causa a validade externa dos resultados.

Em relação ao **desequilíbrio na função renal entre braços de tratamento**, o melhor parâmetro para avaliar a função renal de forma seriada é a creatinina sérica. Assim, a nível basal, no grupo imipenem + relebactam, a creatinina sérica era $1,1 \pm 0,54$ mg/dL (intervalo: 0,3-2,5) e, no grupo imipenem + colistina, era $1,3 \pm 1,08$ mg/dL (intervalo 0,4-4,3). Ou seja, o valor de creatinina sérica basal era mais elevado (significando pior função renal basal) no grupo imipenem + colistina. Em termos de evolução da função renal usando a creatinina sérica, no que diz respeito a este componente de ‘nefrotoxicidade’, no grupo imipenem + relebactam, a creatinina sérica era $1,1 \pm 0,54$ mg/dL no basal (intervalo: 0,3-2,5), $0,9 \pm 0,54$ mg/dL no final do tratamento (intervalo: 0,1-2,7), e $1,2 \pm 0,58$ mg/dL no dia 28 (intervalo: 0,2-2,7); no grupo imipenem + colistina, a creatinina sérica era $1,3 \pm 1,08$ mg/dL no basal (intervalo 0,4-4,3), $1,9 \pm 1,72$ mg/dL no final do tratamento (intervalo: 0,6-5,9), e $2,2 \pm 1,83$ mg/dL no dia 28 (intervalo: 0,9-6,0). Ou seja, a ‘nefrotoxicidade’ parece ser maior no grupo colistina, mas a interpretação destes resultados é dificultada pela existência de diferenças entre grupos de tratamento na função renal basal que podem, por si só, influenciar a evolução da função renal ao longo do tratamento, enviesando os resultados a favor do grupo imipenem + relebactam.

No que diz respeito ao segundo componente de ‘nefrotoxicidade’, e à utilização de **medidas de resultado com elevado erro de medição** (depuração de creatinina), no grupo imipenem + relebactam, a depuração de creatinina era $94,4 \pm 57,06$ mL/min no basal (intervalo: 22,2-262,3), $128,3 \pm 92,79$ mL/min no final do tratamento (intervalo: 20,5-438,0), e $87,7 \pm 60,16$ mL/min no dia 28 (intervalo: 20,0-299,7). No grupo imipenem + colistina, a depuração de creatinina era $81,6 \pm 39,15$ mL/min no basal (intervalo: 19,8-151,7), $64,1 \pm 33,95$ mL/min no final do tratamento (intervalo: 14,5-113,2), e $55,5 \pm 32,42$ mL/min no dia 28 (intervalo: 14,2-97,9). Contudo, o cálculo da depuração da creatinina está sujeito a vários erros que tornam esta medida não confiável para avaliar a evolução ao longo do tempo, enviesando os resultados de ‘nefrotoxicidade’. No caso da presente avaliação, o erro é muito óbvio pela simples consulta do intervalo de valores observados. De notar, não é possível determinar qual a magnitude ou a direção deste viés potencial.

Em relação à ‘nefrotoxicidade’ e ao **elevado número de dados em falta**, a população avaliável para a creatinina sérica e para a depuração da creatinina variou entre 20 e 25 no grupo imipenem +

relebactam, e entre 9 e 14 no grupo imipenem + colistina, o que significa que, no grupo da colistina, por exemplo, estavam em falta em alguns pontos temporais 37,5% dos dados. Este facto representa um importante risco adicional para a validade interna dos resultados de ‘nefrotoxicidade’.

Apesar das graves limitações dos dados de segurança, estes dados sugerem um benefício adicional de imipenem-relebactam em relação à colistina, que coincide com aquilo que seria expectável. As graves limitações da evidência sobre eficácia comparada, não permitem quantificar a magnitude do efeito do tratamento.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de imipenem + cilastatina + relebactam *“para o tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativo em adultos com opções de tratamentos limitadas”*.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do regime imipenem + cilastatina + relebactam em relação à colistina.

Foi feita esta recomendação, baseada nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 47 doentes, com pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador, infeção intra-abdominal complicada, ou infeção do trato urinário complicada, causados por patógenos não suscetíveis ao imipenem (mas suscetíveis à colistina e imipenem-relebactam), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem 5 a 21 dias de imipenem + relebactam (n= 31) ou colistina + imipenem (n= 16), e avaliou a resposta global favorável, foi considerado não informativo em termos de eficácia comparada para a tomada de decisão devido a graves limitações. Contudo, os dados de segurança sugerem um benefício adicional de imipenem-relebactam em relação à colistina, mas estes dados devem ser interpretados com cuidado devido às graves limitações da evidência.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de imipenem + cilastatina + relebactam “para o tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativo em adultos com opções de tratamentos limitadas”.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do regime imipenem + cilastatina + relebactam em relação à colistina.

Foi feita esta recomendação, baseada nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 47 doentes, com pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador, infeção intra-abdominal complicada, ou infeção do trato urinário complicada, causados por patógenos não suscetíveis ao imipenem (mas suscetíveis à colistina e imipenem-relebactam), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem 5 a 21 dias de imipenem + relebactam (n= 31) ou colistina + imipenem (n= 16), e avaliou a resposta global favorável, foi considerado não informativo em termos de eficácia comparada para a tomada de decisão devido a graves limitações. Contudo, os dados de segurança sugerem um benefício adicional de imipenem-relebactam em relação à colistina, mas estes dados devem ser interpretados com cuidado devido às graves limitações da evidência.

10. Avaliação económica

10.1. Foi realizada uma avaliação económica do medicamento Recarbrio® (imipenem + cilastatina + relebactam) no tratamento de adultos para o tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativo em adultos com opções de tratamento limitadas.

10.2. O comparador foi a utilização de colistimetato de sódio + Imipenem/Cilastatina (CMS + IMI), tal como no ensaio clínico RESTORE-IMI 1.

10.3. Foram desenvolvidos dois modelos, um modelo de curto prazo para modelar a cura (árvore de decisão) e um modelo de longo prazo para modelar o percurso dos doentes curados (modelo de Markov). No modelo de curto prazo, os doentes entram no modelo numa fase em que o perfil de

suscetibilidade da bactéria é conhecido pelo clínico e, por isso, recebe terapêutica para a qual a bactéria é suscetível. Após o tratamento, os doentes são classificados de acordo com os estádios seguintes:

curado, não curado ou morte. Os doentes não curados pela terapêutica inicial continuam em tratamento e recebem uma terapêutica subsequente. Os doentes que estão vivos, mas não curados no final da árvore de decisão são assumidos como mortos no período de um ano. No longo prazo, os doentes curados no modelo de árvore de decisão entram no modelo Markov. O modelo Markov de longo prazo foi desenhado para estimar os custos e a qualidade de vida relacionada com a saúde dos doentes curados ao longo da sua vida.

10.4. A duração do ciclo no modelo Markov de longo prazo é 1 ano, tendo sido implementada a correção de meio ciclo. O modelo segue os doentes durante 45 anos (idade média na baseline: 56,7 anos).

10.5. A população de doentes do modelo baseia-se nos doentes com mais de 18 anos que necessitem de hospitalização com uma infeção por um organismo Gram-negativo com confirmação de resistência a carbapenemos, incluindo infeções intra-abdominais complicadas (cIAI), infeções do trato urinário complicadas (cUTI) e pneumonia nosocomial (HABP/VABP). Esta população vai ao encontro da coorte incluída no ensaio clínico RESTORE-IMI 1, que serviu de base para medição da eficácia. O modelo avalia simultaneamente a utilização de Recarbrio® nas infeções descritas anteriormente (HABP/VABP, cUTI e cIAI).

10.6. O modelo considera uma linha adicional de tratamento após Recarbrio® ou CMS+IMI, para os doentes que continuam vivos, mas que não estão curados após a terapêutica inicial prevista no modelo. No cenário base deste estudo, assumiu-se que 100% dos doentes nestas circunstâncias irão ser tratados com CMS+IMI após Recarbrio®. Também é assumido que todos os doentes não curados no grupo do comparador receberão novamente terapêutica com CMS+IMI.

10.7. Os dados de eficácia e segurança usados no modelo foram obtidos do ensaio clínico RESTORE-IMI 1, de forma a informar a comparação entre Recarbrio® e CMS + IMI. O modelo utiliza os dados da população mMITT (intention to treat) no cenário base, e a população SmMITT (população mMITT que cumpriam os critérios de suscetibilidade baseados nos critérios utilizados nos laboratórios locais) na análise de cenários.

10.8. Foram considerados os efeitos adversos graves relacionados com o fármaco observados em um ou mais grupos de tratamento, durante a terapêutica IV e no período de seguimento de 14 dias do RESTORE-IMI 1. Na ausência de dados comparativos com as outras terapêuticas, assume-se que a frequência dos efeitos adversos é equivalente aos verificados em Recarbrio®.

10.9. Foram considerados os custos da terapêutica e da sua administração, utilização de recursos hospitalares (internamentos gerais e em UCI), gestão dos EA, monitorização no longo prazo e custos indiretos. A duração do internamento geral e em UCI foi retirada da literatura, por tipo de infeção, para doentes curados; os EA foram valorizados por internamento através dos valores da Portaria; os custos de monitorização foram calculados assumindo determinados números de consultas.

10.10. As utilidades foram retiradas da literatura, sendo diferentes para internamento geral vs UCI. Foram assumidas as utilidades da população geral, por sexo e idade, para os doentes curados.

10.11. A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão.

A CE-CATS considera que, apesar da incerteza, o medicamento é custo-efetivo no contexto português, pelo que o seu financiamento é recomendado.

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

11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de imipenem + cilastatina + relebactam *“para o tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativo em adultos com opções de tratamentos limitadas”*.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do regime imipenem + cilastatina + relebactam em relação à colistina.

Foi feita esta recomendação, baseada nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 47 doentes, com pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador, infeção intra-abdominal complicada, ou infeção

do trato urinário complicada, causados por patógenos não suscetíveis ao imipenem (mas suscetíveis à colistina e imipenem-relebactam), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem 5 a 21 dias de imipenem + relebactam (n= 31) ou colistina + imipenem (n= 16), e avaliou a resposta global favorável, foi considerado não informativo em termos de eficácia comparada para a tomada de decisão devido a graves limitações. Contudo, os dados de segurança sugerem um benefício adicional de imipenem-relebactam em relação à colistina, mas estes dados devem ser interpretados com cuidado devido às graves limitações da evidência.

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 do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

Alves C, Soares P. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutica (Imipenem+cilastatina+relebactam). INFARMED IP. 17 de Outubro de 2020

Clinical Study Report (P013MK7655A) – A phase III, randomized, double-blind, active comparator-controlled clinical trial to estimate the efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam (MK-7655A) versus colistimethate sodium + imipenem/cilastatin in subjects with imipenem-resistant bacterial infection. 13 March de 2018.

Lucasti C et al. Phase 2, dose-ranging study of relebactam with imipenem-cilastatin in subjects with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(10):6234-6243

Sims M et al. Prospective, randomized, double-blind, phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2616-2626

Recarbrio® (imipenem/cilastatina/relebactam) no tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios gram-negativo em adultos com opções de tratamento limitadas. Resposta ao pedido de elementos na fase de avaliação farmacoterapêutica. 19 de Junho de 2020

Imipenem/cilastatina + relebactam (Recarbrio®) no tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios gram-negativo em adultos com opções de tratamento limitadas. Avaliação do Valor Terapêutico Acrescentado. Merck Sharp & Dohme, Lda. Portugal. Abril de 2020