

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

VABOREM (MEROPENEM + VABORBACTAM)

Tratamento de infeções causadas por Enterobacterales em adultos com opções de tratamento limitadas (resistentes a carbapenemos)

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei nº 97/2015, de 1 de Junho

31/10/2024

Vaborem (Meropenem + vaborbactam)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 25/10/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Meropenem + vaborbactam

Nome do medicamento: Vaborem

Apresentação: *Embalagem de 6 frascos para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão, doseados a 1 g de Meropenem + 1 g de Vaborbactam, n.º de registo 5775531.*

Titular da AIM: Menarini International Operations Luxembourg, S.A.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de adultos com infeções por *Enterobacterales* com opções de tratamento limitadas (resistentes a carbapenemos).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Vaborem (Meropenem + Vaborbactam) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de: infeções causadas por *Enterobacterales* em adultos com opções de tratamento limitadas (resistentes a carbapenemos).

Face a Ceftazidima + Avibactam o medicamento foi considerado equivalente. No entanto, demonstrou efeito benéfico em adultos com infeções por *Enterobacterales* resistentes a carbapenemos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Vaborem (Meropenem + Vaborbactam), 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

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, glicilciclinas e, em alguns casos, até às polimixinas. Estes últimos são antibióticos de reconhecida difícil utilização face às múltiplas questões que levantam: fiabilidade dos testes de susceptibilidade *in vitro*, emergência de resistências durante o 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. Recentemente foram introduzidas duas novas associações de cefalosporinas com inibidores de beta-lactamases, ceftolozano/tazobactam e ceftazidima/avibactam. O ceftolozano/tazobactam tem constituído uma 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 ceftazidima/avibactam é uma das principais opções para tratamento de infeções por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemos (*carbapenem-resistant Enterobacterales* – CRE), produtores de carbapenemases (EPC) como KPC e OXA-48. No entanto, existe evidência de que a sua actividade não é uniforme e, por exemplo, em relação a KPC-3, a sua eficácia é menor. O imipenem/relebactam apresenta actividade sobre algumas das estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* XDR resistentes a carbapenemos bem como *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemos, produtores de carbapenemases classe A (incluindo KPC), mas não da classe B (metalobetalactamases como VIM e NDM), nem da classe D, como a OXA-48. 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 urgente.

Table 1. Activity and Indications of New Agents Against Carbapenem-resistant Gram-negative Pathogens

Agent	Activity						Indications (Including Expected)	Pathogen- directed Trial (Including Expected)
	Enterobacteriaceae			<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>		
	Class A Carbapenemase (eg, KPC)	Class B Carbapenemase (eg, NDM)	Class D Carbapenemase (eg, OXA-48)					
Ceftazidime- avibactam	Yes	No	Yes	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	No
Ceftolozane- tazobactam	No	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, NP	No
Meropenem- vaborbactam	Yes	No	No	No ^a	No	No	cUTI/AP	Yes
Imipenem- cilastatin- relebactam	Yes	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	Yes
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	cUTI/AP, HABP/ VABP	Yes
Plazomicin	Yes	Variable ^b	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP	Yes
Eravacycline	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	cIAI	No
Fosfomicin	Yes	Yes	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP	No

Abbreviations: *A. baumannii*, *Acinetobacter baumannii*; AP, acute pyelonephritis; cIAI, complicated intra-abdominal infection; cUTI, complicated urinary tract infection; HABP, hospital-acquired bacterial pneumonia; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM, New Delhi metallo- β -lactamase; NP, nosocomial pneumonia; OXA, oxacillinase; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; *S. maltophilia*, *Stenotrophomonas maltophilia*; VABP, ventilator-associated bacterial pneumonia.

^aNot active beyond the activity of meropenem alone.

^bFrequently inactive against strains that produce NDM-type metallo- β -lactamases.

Treatment Options for CR-GNB • CID 2019:69 (Suppl 7) • S567

Quadro 1- Doi, Y. (2019). Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 69 (Supplement7), S565–S575. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz830>

Na Europa, de acordo com o relatório do ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2019. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2020*), 7,9% das estirpes de *Klebsiella pneumoniae* isoladas em amostras invasivas apresentavam resistência a carbapenemos. Para Portugal, os valores apontados, relativamente a taxas de resistência em estirpes invasivas, foram em 2019 de 10,9%. Este último valor é particularmente preocupante quando analisamos a sua evolução nos últimos 5 anos:

Vaborem (Meropenem + vaborbactam)

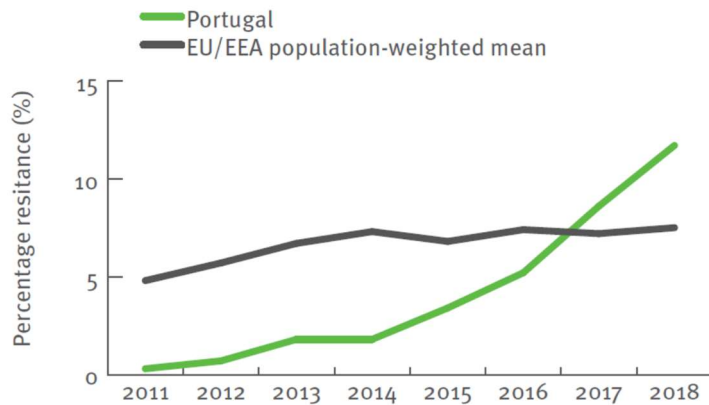


Figura 1: *Klebsiella pneumoniae*: percentagem (%) de isolados invasivos com resistência a carbapenemos, média ponderada de 2011-2018 da população de Portugal e EU/EEA, 2016. (ECDC, 2016).

Em Portugal predominam as carbapenemases de tipo KPC, seguindo-se OXA-48 e VIM.

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 carbapenemos.

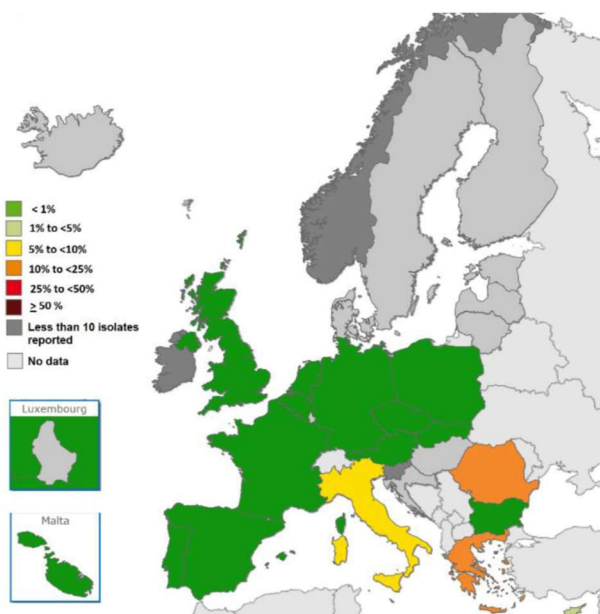


Figura 2: *Klebsiella pneumoniae*: percentagem de isolados invasivos com resistência combinada a carbapenemos e colistina * EU/EEA, 2016. (ECDC, 2016).

Neste contexto, torna-se urgente disponibilizar novos antimicrobianos que possam constituir opção para o tratamento de infecções 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 hospital.

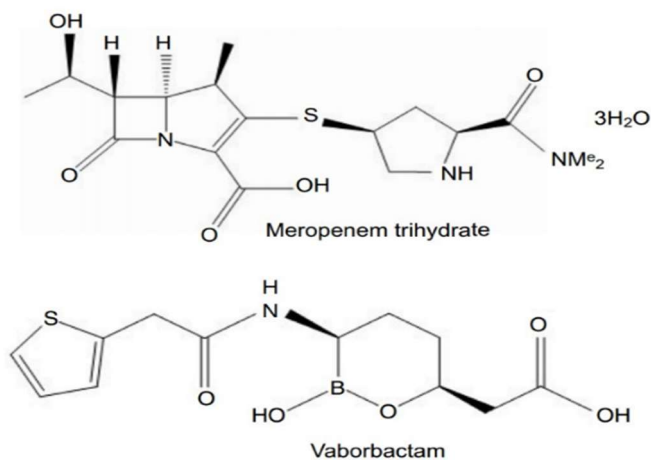
2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Meropenem é um beta-lactâmico da classe dos carbapenemos. Meropenem exerce sua atividade bactericida ao inibir a síntese da parede celular bacteriana em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas por meio da ligação às proteínas de ligação à penicilina (PBPs). Semelhante a outros agentes antibacterianos beta-lactâmicos, o tempo durante o qual as concentrações de meropenem excedem a CIM ($T > CIM$) demonstrou ser o melhor índice PK/PD que se correlaciona com a eficácia. A resistência bacteriana ao meropenem pode resultar dos seguintes fatores: (1) diminuição da permeabilidade da membrana externa de bactérias Gram-negativas, devido à diminuição da produção de porinas; (2) redução da afinidade das PBPs alvo; (3) aumento da expressão dos componentes da bomba de efluxo e (4) produção de *beta-lactamases* que podem hidrolisar carbapenemos.

Vaborbactam é o primeiro inibidor de *betalactamases* derivado do ácido borônico, capaz de inibir reversível e competitivamente as *serina-β-lactamases*, incluindo enzimas de classe Ambler A e C, nomeadamente KPC. O vaborbactam não inibe as enzimas de classe B (*metallobetalactamases*) ou as *carbapenemases* de classe D (nomeadamente OXA-48). Vaborbactam também inibe ESBL (*extended spectrum beta-lactamases*) e *β-lactamases* AmpC classe C, mas o meropenem é altamente estável contra essas *β-lactamases* pelo que esta característica se torna irrelevante no contexto da associação em apreciação. Como tal, o papel principal do vaborbactam é a inibição de KPC. Vaborbactam não aumenta a atividade de meropenem contra *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter* spp resistentes aos carbapenemos. O vaborbactam não tem atividade antibacteriana intrínseca.

Vaborem (Meropenem + vaborbactam)

Figura 3: Estruturas químicas de meropenem e vaborbactam



Adequação das apresentações à posologia

Não aplicável.

Horizonte temporal

Não aplicável. Trata-se de um medicamento usado em tratamento de situações agudas por período de tempo limitado, em geral inferior a duas semanas.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento

O número de doentes tratados está dependente da evolução epidemiológica dos microrganismos Gram-negativos multirresistentes. A tendência atual é de crescimento.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de meropenem em combinação com vaborbactam na indicação “tratamento de adultos com infeções por *Enterobacterales* com opções de tratamento limitadas (resistentes a carbapenemos)”.

A Tabela 2 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação de meropenem em combinação com vaborbactam.

Tabela 2: Populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infecções por <i>Enterobacterales</i> resistentes a carbapenemos 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Meropenem + Vaborbactam 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cefazidima + avibactam ▪ Colistina

Termos de comparação

Tabela 3: termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Meropenem 2 g / Vaborbactam 2 g em 250 ml soro fisiológico, EV, infusão de 3 horas a cada 8 horas</p> <p>A duração do tratamento depende do foco de infeção, gravidade, comorbilidades do doente e resposta a terapêutica antibiótica e/ou outras medidas (ex. controlo cirúrgico de foco). Em geral nunca inferior a 7 dias.</p>
	Medicamento comparador	<p>Ceftazidima/Avibactam – 2 + 0,5 g EV, 8/8 horas, perfusão 2 horas</p> <p>Colistina – 9 milhões UI dose de carga EV em perfusão 30-60 mins, depois 9-10,9 milhões UI divididos em 2 tomas/dia, EV, perfusão 30-60 mins.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 4. Foram classificadas estas *medidas de resultado* por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”

Tabela 4: *Medida de resultados* e classificação da sua importância

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Resposta clínica favorável / cura clínica	8	Crítico
Erradicação microbiológica	6	Importante
Mortalidade por infeção	9	Crítico
Mortalidade aos 28 dias	8	Crítico
Eventos adversos	4	Importante
Eventos adversos graves	6	Importante
Interrupção de tratamento por efeitos adversos	8	Crítico
Mortalidade por efeitos adversos	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* do estudo 506 (TANGO II), o relatório publicado do estudo 505 (TANGO I), e resumos dos estudos 402, 501, 503, e 504.

Os estudos 402, 501, 503, e 504 foram estudos de fase I que não incluíram a população de interesse.

Vaborem (Meropenem + vaborbactam)

O estudo 505 (TANGO I) foi um estudo aleatorizado, de fase 3, que comparou meropenem mais vaborbactam com piperacilina mais tazobactam em doentes com ITUs complicadas, não incluindo, conseqüentemente, a população de interesse.

Assim, foi considerado que o estudo 506 (TANGO II)¹⁻³ era o único estudo relevante para a presente avaliação.

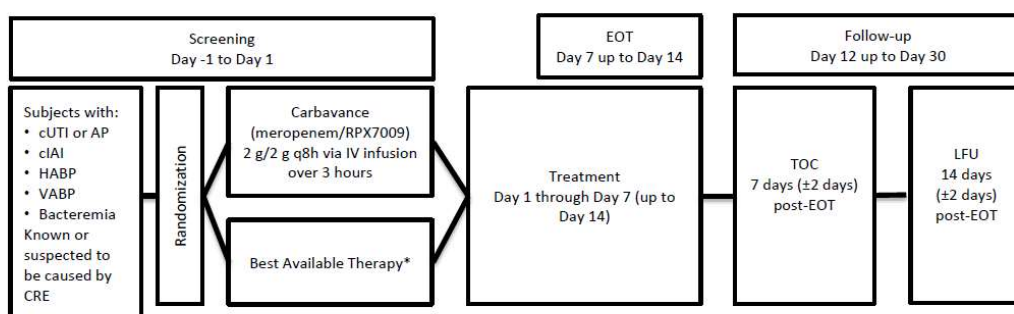
Estudo 506 (TANGO II)¹

Desenho de estudo

O estudo 506 (TANGO II)¹ foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 77 doentes hospitalizados, com idade igual ou superior a 18 anos, com uma infecção grave com bacteriemia, pneumonia bacteriana adquirida no hospital ou ligada a ventilador, ou infecção intra-abdominal complicada, com resistência aos carbapenemos conhecida ou suspeita, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem meropenem mais vaborbactam (n= 52) ou 'melhor terapêutica disponível' (n= 25), e avaliou a cura clínica no final do tratamento.

O desenho do estudo está representado na Figura 4.

Figura 4: *Desenho do estudo 506 (TANGO II)*



* Best Available Therapy is treatment with any of the following antibiotics, alone or in combination: carbapenem (meropenem, ertapenem, or imipenem), tigecycline, colistin, aminoglycoside (amikacin, tobramycin, or gentamicin), polymyxin B, and ceftazidime-avibactam.
AP = acute pyelonephritis; cIAI = complicated intra-abdominal infection; CRE = carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = End of Treatment; HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia; IV = intravenous; LFU = Late Follow-Up; q8h = every 8 hours; TOC = Test of Cure; VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia.

Fonte: Extraído de referência 1

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com idades igual ou superior a 18 anos, hospitalizados, com infeção do trato urinário complicada, pneumonia bacteriana adquirida no hospital (PBAH)/associada a ventilador (PBAV), bacteriemia, ou infeção intra-abdominal complicada (IIAc), com uma infeção resistente aos carbapenemos, conhecida ou suspeita. No caso dos doentes resistentes aos carbapenemos, os doentes apenas eram elegíveis se a bactéria não era suscetível ao esquema antibiótico atual ou se o doente não estava a receber tratamento antibiótico. No caso dos doentes suscetíveis, os doentes eram elegíveis se tivessem recebido não mais de 24 horas de tratamento ou se apresentassem uma deterioração clínica ou ausência de melhoria após 48 horas de tratamento.

Eram considerados suspeitos de infeção resistente aos carbapenemos os doentes que apresentavam evidência laboratorial de resistência aos carbapenemos em análises culturais efetuadas nos 90 dias anteriores e não tinham recebido mais de 24 horas de terapêutica antibiótica empírica para Gram-negativos antes de entrar em estudo.

Foram excluídos os doentes com história de hipersensibilidade a antibióticos beta-lactâmicos, com pontuação APACHE II superior a 30, com doença com risco imediato de vida, ou em terapêutica contínua de substituição da função renal.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados na relação de 2:1, para receberem meropenem mais vaborbactam ou 'melhor terapia disponível', através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O esquema de aleatorização foi gerado por computador. A aleatorização foi estratificada por tipo de infeção (UTIc, PBAH, PBAV, bacteriemia, ou IIAc), e região (América do Norte, Europa, Ásia/Pacífico, resto do mundo).

O estudo teve um desenho aberto. Os braços a que os doentes estavam alocados não eram ocultos para o investigador ou equipa de estudo, mas estavam ocultos para o investigador local que avaliou as medidas de resultado, assim como os membros da comissão de adjudicação de medidas de resultado.

Procedimentos

Os doentes foram aleatorizados para receberem meropenem na dose de 2,0 gramas mais vaborbactam na dose de 2,0 gramas por infusão endovenosa ao longo de três horas, de 8 em 8 horas, ou ‘melhor terapêutica disponível’. A ‘melhor terapêutica disponível’ incluiu, em monoterapia ou em combinação, carbapenemos (meropenem, ertapenem, ou imipenem), tigeciclina, colistina, aminoglicosídeos (amicacina, tobramicina), ou gentamicina), polimixina B, ou monoterapia com ceftazidima mais avibactam. A escolha da ‘melhor terapêutica disponível’ foi feita pelo investigador. A duração de tratamento variou entre 7 e 14 dias.

Os procedimentos efetuados durante o estudo encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: Procedimentos do estudo

Assessment/Procedure	Screening		Treatment									Follow-Up			Early Termination ⁴
	Day	-1 or 1 ¹	1 ²		2	3	4	5	6	7	8-14	EOT ³ (+1 day)	TOC ³ EOT + 7 (±2) days	LFU ⁴ EOT + 14 (±2) days	
		Pre dose	Post dose												
Informed consent		X													
Inclusion/exclusion criteria		X	X												
Medical history		X													
Prior/concomitant medications		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Demographics ⁵		X													
Height and weight ⁶		X													
Complete physical examination ⁷		X				X		X		X		X			X
Limited physical examination ⁸					X		X		X		X		X	X	
Chest x-ray, MRI, or CT scan ⁹		X											X		
Assessment of signs & symptoms (Unblinded) ¹⁰		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Assessment of signs & symptoms (Blinded) ¹¹			X									X	X		
Assessment of clinical outcome (Unblinded)						X				X		X	X	X	X
Assessment of clinical outcome (Blinded) ¹²												X	X		
Vital signs ¹³		X	X			X				X		X	X	X	X
Randomization to treatment arm			X												
Pregnancy test ¹⁴		X	X									X			X
Screening laboratories ¹⁵ (Local laboratory)		X													
Hematology ¹⁶ (Central laboratory)			X			X				X		X	X	X	X
Serum chemistry ¹⁷ (Central laboratory)			X			X				X		X	X	X	X
Urinalysis ¹⁸ (Central laboratory)			X			X				X		X	X	X	X
Pharmacokinetic sampling ¹⁹				X		X		X							
12-lead electrocardiogram		X										X			X
Blood culture ²⁰		X			X	X	X	X	X	X	X	X			
Infection-site specific sample for culture ²¹		X				X				X		X	X	X	X
Study drug administration				X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Assessment of AEs		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

Aquando da publicação do CSR inicial (11 de Novembro de 2016), as medidas de resultados não estavam hierarquizadas e eram apresentadas como uma lista de medidas de resultado que eram iguais para todas as infeções, e que incluíam: proporção de doentes com cura clínica no final do tratamento (EOT); proporção de doentes com cura clínica no teste de cura (TOC) avaliado 5 a 16 dias após fim de tratamento (média 7 dias); proporção de doentes com erradicação microbiológica no EOT (critérios FDA e EMA); proporção de doentes com erradicação microbiológica no TOC (critérios FDA e EMA); proporção de doentes com sucesso global (medida composta de cura clínica e erradicação microbiológica) no EOT; proporção de doentes com sucesso global (medida composta de cura clínica e erradicação microbiológica) no TOC; mortalidade global avaliada aos 28 dias; todas as medidas de eficácia anterior avaliadas, separadamente, na população com UTIc e na população com bacteriemia.

Aquando da publicação do CSR final (7 de março de 2018), as medidas de resultado já são apresentadas de forma hierarquizada, variando consoante o tipo de infeção. Por exemplo, na pneumonia bacteriana adquirida no hospital /associada a ventilador, a medida de resultado primário era a mortalidade de todas as causas aos 28 dias na população com *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos. As medidas de resultado secundário eram a mortalidade aos 28 dias na população ITTm; proporção de doentes com cura clínica no teste de cura (TOC) avaliado 5 a 16 dias após fim de tratamento (média 7 dias), na população com *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos.

A cura clínica foi definida pela resolução completa dos sinais e sintomas da infeção índice e ausência de necessidade de tratamento antimicrobiano ou cirúrgico.

A erradicação microbiológica na UTIc foi definida como uma redução na quantificação da bactéria detetada basalmente na urocultura para $<10^4$ CFU/ml (EMA) ou $<10^3$ CFU/mL (FDA) e, nos doentes com bacteriemia, uma hemocultura negativa.

Análise estatística

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

Vaborem (Meropenem + vaborbactam)

de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

O estudo TANGO II foi um estudo de caráter descritivo, não tendo sido feito qualquer cálculo do tamanho da amostra, nem incluída qualquer hipótese formal.

Resultados

O CSR é datado de 7 de março de 2018, sendo a data de corte de 9 de junho de 2017. Foram incluídos 77 doentes, 52 doentes aleatorizados para meropenem mais vaborbactam, e 25 doentes aleatorizados para 'melhor terapêutica disponível'. Contudo, apenas 47 doentes (32 meropenem + vaborbactam e 15 'melhor terapêutica disponível') incluíam infeções por *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos e constituíam por isso a população de interesse. Estes dados são apresentados da Tabela 6.

Tabela 6: populações analisadas

	Meropenem-Vaborbactam (N=52) n (%)	BAT (N=25) n (%)	Total (N=77) n (%)
Overall			
ITT Population [1]	52/ 52 (100.0)	25/ 25 (100.0)	77/ 77 (100.0)
MITT Population [2]	50/ 52 (96.2)	25/ 25 (100.0)	75/ 77 (97.4)
m-MITT Population [3]	35/ 52 (67.3)	19/ 25 (76.0)	54/ 77 (70.1)
No baseline gram-negative bacterial pathogens	15/ 50 (30.0)	6 / 25 (24.0)	21 / 75 (28.0)
mCRE-MITT [4]	32/ 52 (61.5)	15/ 25 (60.0)	47/ 77 (61.0)
No baseline Enterobacteriaceae confirmed to be meropenem-resistant	3 / 35 (8.6)	4 / 19 (21.1)	7/ 54 (13.0)
Safety Population [5]	50/ 52 (96.2)	25/ 25 (100.0)	75/ 77 (97.4)

Percentage is calculated using N', the number of subjects in the corresponding infection type as the denominator.

[1] ITT Population includes all subjects screened and randomized to study drug.

[2] MITT Population includes subjects who met the ITT criteria and received at least one dose of study drug as randomized.

[3] m-MITT Population includes subjects who met the MITT criteria and had a Baseline gram negative bacterial pathogen(s).

[4] mCRE-MITT Population includes subjects who met the m-MITT criteria and who had Baseline *Enterobacteriaceae* confirmed as meropenem-resistant.

[5] Safety Population includes subjects who met the ITT criteria and received at least one dose of study drug based on actual treatment received.

Fonte: Extraído de referência 1

De salientar que os restantes doentes (20 doentes no grupo vaborbactam e 10 doentes no grupo 'melhor terapêutica disponível'), não apresentavam infeção com bactérias Gram-negativas resistentes aos carbapenemos (Tabela 6).

Fluxo de doentes

O fluxo de doentes, descrito no CSR, refere-se à população intenção de tratar modificada (n= 75), e não à população com bactérias Gram-negativas resistentes aos carbapenemos (n= 47), pelo que não existem dados na população de interesse.

Dos 50 doentes alocados a meropenem mais vaborbactam, dois doentes não receberam a medicação de estudo e foram excluídos da análise. Dos 48 doentes que receberam meropenem mais vaborbactam, 12 doentes (24,0%) não completaram o tratamento, a maioria (16,0%) por eventos adversos. Dos 25 doentes que receberam 'melhor terapêutica disponível', 5 doentes (20,0%) não completaram o tratamento, sendo os motivos mais frequentes eventos adversos (20,0%).

Estes dados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Fluxo de doentes

	Meropenem- Vaborbactam (N=50) n (%)	BAT (N=25) n (%)	Total (N=75) n (%)
Subjects who completed study treatment [1]	37 (74.0)	19 (76.0)	56 (74.7)
Subjects who did not complete study treatment [1]	13 (26.0)	6 (24.0)	19 (25.3)
Withdrawal by subject	1 (2.0)	1 (4.0)	2 (2.7)
AE	6 (12.0)	2 (8.0)	8 (10.7)
Physician decision	2 (4.0)	1 (4.0)	3 (4.0)
Lack of clinical improvement	1 (2.0)	2 (8.0)	3 (4.0)
Other [2]	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (4.0)
Subjects who completed the study [3]	38 (76.0)	20 (80.0)	58 (77.3)
Subjects who did not complete the study [3]	12 (24.0)	5 (20.0)	17 (22.7)
AE	8 (16.0)	5 (20.0)	13 (17.3)
Lost to follow-up	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (4.0)
Other [4]	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

Percentage is calculated using the number of randomized subjects as the denominator.

[1] Completed study treatment is defined as completed IV study drug therapy.

[2] Includes the following subjects who did not complete study treatment for the indicated reasons: Subject 076-005-602 because of a lack of study drug at the site; Subject 376-003-601 who had a pathogen resistant to meropenem-vaborbactam, and Subject 840-007-602 who removed his access line.

Percentage is calculated using the number of randomized subjects as the denominator.

[3] Completed the study is defined as completed the study through LFU Visit.

[4] Subject was discharged to a long-term acute care facility and thus, was unable to return for follow-up visits.

AE = adverse event; BAT = best available therapy; IV = intravenous; LFU = Late Follow-Up; MITT = Modified Intent-to-Treat.

Fonte: Extraído de referência 1

Características basais dos doentes

A idade média era de 63,5 anos, e 26,7% tinha mais de 75 anos. A maioria dos doentes era do sexo masculino (53,7%), e raça branca (86,7%).

As características demográficas das populações incluídas no estudo 506 (TANGO II) por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 8. Contudo, as características demográficas descritas no CSR referem-se à população intenção de tratar modificada (n= 75), e não à população com bactérias Gram-negativas que apresentavam resistência aos carbapenemos (n= 47), pelo que não existem dados na população de interesse.

Tabela 8: Características demográficas das populações

	Meropenem-Vaborbactam (N=50) n (%)	BAT (N=25) n (%)	Total (N=75) n (%)
Age (years)			
N	50	25	75
Mean	63.6	63.2	63.5
SD	15.30	13.10	14.51
Minimum	29	33	29
Median	64.0	64.0	64.0
Q1,Q3	53.0, 77.0	53.0, 75.0	53.0, 75.0
Maximum	88	83	88
Age group (n, %)			
<65 years	26 (52.0)	14 (56.0)	40 (53.3)
≥65 years	24 (48.0)	11 (44.0)	35 (46.7)
65-< 75 years	11 (22.0)	4 (16.0)	15 (20.0)
≥75 years	13 (26.0)	7 (28.0)	20 (26.7)
Gender (n, %)			
Male	25 (50.0)	18 (72.0)	43 (57.3)
Female	25 (50.0)	7 (28.0)	32 (42.7)
Race (n, %)			
Asian	1 (2.0)	1 (4.0)	2 (2.7)
Black or African American	3 (6.0)	2 (8.0)	5 (6.7)
White	43 (86.0)	22 (88.0)	65 (86.7)
Other	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (4.0)
Ethnicity (n, %)			
Hispanic or Latino	9 (18.0)	5 (20.0)	14 (18.7)
Not Hispanic or Latino	41 (82.0)	20 (80.0)	61 (81.3)

Fonte: Extraído de referência 1

O TAIM descreve os regimes antibióticos recebidos durante o estudo pelo grupo de ‘melhor terapêutica disponível’. Apenas três doentes (12,0%) receberam ceftazidima mais avibactam. Doze doentes (48,0%) receberam colistina/polimixina, sendo em monoterapia 2 doentes (8,0%), e em regimes de combinação com mais um antibiótico 7 doentes (28,0%), com mais dois antibióticos um doente (4,0%), e com mais três antibióticos 2 doentes (8,0%). De salientar, estes regimes antibióticos referem-se à população MITT (n= 25) e não à população com infeções com *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos (n= 15).

Vaborem (Meropenem + vaborbactam)

Estes dados encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9: Regimes antibióticos no grupo ‘melhor terapêutica disponível’

	cUTI/AP (N=11) n (%)	HABP/VABP (N=2) n (%)	Bacteremia (N=9) n (%)	cIAI (N=3) n (%)	Total (N=25)
Monotherapy	5 (45.5)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (33.3)	8 (32.0)
Aminoglycoside	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
Carbapenem	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (8.0)
Ceftazidime-avibactam	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (33.3)	3 (12.0)
Polymyxin/colistin	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
Two Drug Therapy	5 (45.5)	2 (100.0)	4 (44.4)	1 (33.3)	12 (48.0)
Carbapenem + aminoglycoside	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (12.0)
Carbapenem + polymyxin/colistin	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (12.0)
Carbapenem + tigecycline	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (33.3)	2 (8.0)
Polymyxin/colistin + aminoglycoside	1 (9.1)	2 (100.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	4 (16.0)
Three Drug Therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (4.0)
Carbapenem + polymyxin/colistin + tigecycline	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (4.0)
4 Drugs or More	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (8.0)
Carbapenem + polymyxin/colistin + aminoglycoside + tigecycline	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (8.0)
Other*	1 (9.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

*Subject 300-002-602 with cUTI/AP received a non-permitted antimicrobial (ie, ciprofloxacin) as BAT and Subject 840-001-603 with cIAI received ceftazidime-avibactam which could only be given as monotherapy though 72 hours of concurrent aminoglycosides were allowed while cultures pending.

[1] Regimens shown include both mono-and combination therapy where the specified agent was included (ie, meropenem regimens can be either meropenem monotherapy, meropenem + one other agent, meropenem + 2 other agents, etc).

AP = acute pyelonephritis; BAT = best available therapy; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia; MITT = Modified Intent-to-Treat; VABP = ventilator-acquired bacterial pneumonia.

Fonte: Extraído de referência 1

O TAIM descreve também os regimes antibióticos recebidos pelo grupo de ‘melhor terapêutica disponível’, na população com *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos (n= 15) num artigo publicado. Neste artigo apenas um doente (6,7%) recebeu ceftazidima mais avibactam, e oito doentes (53,3%) receberam colistina, em monoterapia (6,7%) ou em regimes de combinação (46,7%).

Estes dados encontram-se na Tabela 10.

Tabela 10: Regimes antibióticos no grupo ‘melhor terapêutica disponível’

	n, (%)
Monotherapy	4 (26.7)
Aminoglycoside	1 (6.7)
Carbapenem	1 (6.7)
Ceftazidime-Avibactam	1 (6.7)
Polymyxin	1 (6.7)
Dual Therapy	7 (46.7)
Carbapenem + Aminoglycoside	1 (6.7)
Carbapenem + Polymyxin	1 (6.7)
Carbapenem + Tigecycline	2 (13.3)
Polymyxin + Aminoglycoside	3 (20.0)
Triple Therapy	1 (6.7)
Carbapenem + Polymyxin + Tigecycline	1 (6.7)
≥4 Drugs	2 (13.3)
Carbapenem + Polymyxin + Tigecycline + Aminoglycoside	2 (13.3)

Abbreviations: BAT, best available therapy; mCRE-MITT, microbiologic carbapenem-resistant Enterobacteriaceae modified intent to treat.

^a 1 patient received ceftazidime-avibactam (which was only permitted per protocol as monotherapy) in combination with other antimicrobial agents and is therefore not reflected in this table.

Fonte: Extraído de referência 3

Eficácia

Do total de doentes com infeções por Gram-negativos resistentes aos carbapenemos (n= 47), 21 doentes (65,6%; IC95% 46,8 a 81,4) no grupo vaborbactam e 5 doentes (33,3%; IC95% 11,8 a 61,6) no grupo ‘melhor terapêutica disponível’ apresentaram cura clínica no EOT (diferença entre grupos 32,3%; IC95% 3,3 a 61,3; p nominal = 0,0290).

Do total de doentes com infeções por Gram-negativos resistentes aos carbapenemos (n= 47), 19 doentes (59,4%; IC95% 40,6 a 76,3) no grupo vaborbactam e 4 doentes (26,6%; IC95% 7,8 a 55,1) no grupo ‘melhor terapêutica disponível’ apresentaram cura clínica no TOC (diferença entre grupos 32,7%; IC95% 4,6 a 60,8); P nominal = 0,0226).

Vaborem (Meropenem + vaborbactam)

Do total de doentes com infeções por Gram-negativos resistentes aos carbapenemos (n= 47), 21 doentes (65,6%) no grupo vaborbactam e 6 doentes (40,0%) no grupo 'melhor terapêutica disponível' apresentaram erradicação ou presumida erradicação microbiológica no EOT.

Do total de doentes com infeções por Gram-negativos resistentes aos carbapenemos (n= 47), 17 doentes (53,1%) no grupo vaborbactam e 5 doentes (33,3%) no grupo 'melhor terapêutica disponível' apresentaram erradicação ou presumida erradicação microbiológica no TOC.

Do total de doentes com infeções por Gram-negativos resistentes aos carbapenemos (n= 47), tinham morrido ao 28º dia, 5/32 doentes (15,6%; IC95% 6,8 a 33,5) no grupo vaborbactam e 5/15 doentes (33,3%; IC95% 15,4 a 62,5) no grupo 'melhor terapêutica disponível'.

Segurança

O TAIM reporta a informação de segurança relativa à população mITT, e não à população com infeções por *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos (que é uma sub-população do estudo TANGO II). Assim, os dados de segurança comparativa reportados não refletem os dados na população de interesse e, ainda mais importante, os comparadores do estudo TANGO II não coincidem com os comparadores de interesse, pelo que os resultados de segurança comparativa deste estudo não são informativos para a tomada de decisão. Sem prejuízo do que foi afirmado, apresenta-se um resumo dos dados de segurança comparativa.

Observaram-se eventos adversos em 42/50 doentes (84,0%) no grupo vaborbactam, e em 23/25 doentes (92,0%) no grupo 'melhor terapêutica disponível'.

Observaram-se eventos adversos graves em 17/50 doentes (34,0%) no grupo vaborbactam, e em 11/25 doentes (44,0%) no grupo 'melhor terapêutica disponível'.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 5/50 doentes (10,0%) no grupo vaborbactam, e 3/25 doentes (12,0%) no grupo 'melhor terapêutica disponível'.

Estes dados podem ser observados na Tabela 11.

Tabela 11: Resumo dos eventos adversos

	Meropenem- Vaborbactam (N=50) n (%)	BAT (N=25) n (%)	Total (N=75) n (%)
All TEAEs	42 (84.0)	23 (92.0)	65 (86.7)
Drug-related TEAEs	12 (24.0)	11 (44.0)	23 (30.7)
TEAE by maximum severity			
Mild	11 (22.0)	4 (16.0)	15 (20.0)
Moderate	11 (22.0)	5 (20.0)	16 (21.3)
Severe	7 (14.0)	7 (28.0)	14 (18.7)
Life-threatening	3 (6.0)	1 (4.0)	4 (5.3)
All SAEs	17 (34.0)	11 (44.0)	28 (37.3)
Drug-related SAEs	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)
Deaths	10 (20.0)	6 (24.0)	16 (21.3)
Discontinuation of study drug due to TEAEs	5 (10.0)	3 (12.0)	8 (10.7)
Discontinuation from study due to TEAEs	8 (16.0)	5 (20.0)	13 (17.3)

Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.

Drug-related includes possibly related to study drugs and probably related to study drugs.

TEAEs are AEs with start date and time on or after the first dose of study drug.

BAT = best available therapy; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Fonte: Extraído de referência 1

Os eventos adversos mais frequentes, por grupo de tratamento, estão representados na Tabela 12.

Tabela 12: Eventos adversos mais frequentes ($\geq 5\%$)

Preferred Term	Meropenem- Vaborbactam (N=50) n (%)	BAT (N=25) n (%)	Total (N=75) n (%)
Diarrhoea	6 (12.0)	4 (16.0)	10 (13.3)
Anaemia	5 (10.0)	3 (12.0)	8 (10.7)
Hypokalaemia	5 (10.0)	2 (8.0)	7 (9.3)
Hypotension	4 (8.0)	3 (12.0)	7 (9.3)
Sepsis	2 (4.0)	5 (20.0)	7 (9.3)
Septic shock	1 (2.0)	4 (16.0)	5 (6.7)
Hypoglycaemia	4 (8.0)	0 (0.0)	4 (5.3)
Hypomagnesaemia [1]	4 (8.0)	1 (4.0)	5 (6.7)
Nausea	2 (4.0)	2 (8.0)	4 (5.3)
Thrombocytopenia	2 (4.0)	2 (8.0)	4 (5.3)
Renal failure acute	1 (2.0)	3 (12.0)	4 (5.3)
Tremor	3 (6.0)	1 (4.0)	4 (5.3)
Vomiting	4 (8.0)	0 (0.0)	4 (5.3)
Abdominal pain upper	1 (2.0)	2 (8.0)	3 (4.0)
<i>Clostridium difficile</i> colitis	1 (2.0)	2 (8.0)	3 (4.0)
Constipation	2 (4.0)	1 (4.0)	3 (4.0)
Dyspnoea	2 (4.0)	1 (4.0)	3 (4.0)
Leukopenia	2 (4.0)	1 (4.0)	3 (4.0)
Oral candidiasis	2 (4.0)	1 (4.0)	3 (4.0)
Renal impairment	1 (2.0)	2 (8.0)	3 (4.0)
Systemic Candida	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (4.0)

[1] Includes one event with the preferred term of blood magnesium decreased.

Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.

BAT = best available therapy.

Fonte: Extraído de referência 1

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Para suportar o benefício adicional de meropenem em combinação com vaborbactam, a empresa submeteu um único estudo (estudo 506 – TANGO II). Trata-se de um pequeno estudo, de caráter descritivo, sem nenhuma hipótese formal, do qual é submetida uma análise interina com o estudo ainda a decorrer. Assim, e tal como previsto no protocolo, o TAIM não procedeu a qualquer análise estatística dos dados. Consequentemente, não é possível fazer qualquer inferência em relação ao efeito comparativo do tratamento da combinação meropenem-vaborbactam, não tendo sido demonstrado benefício adicional em relação aos comparadores selecionados.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito (Tabela 13).

A certeza da evidência foi classificada como muito baixa (Tabela 9). Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.

Tabela 13: Perfil de evidência

Outcomes	Risco de viés					Comparação indireta (indirectness)	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade da evidência	Nº estudos
	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros					
Cura clínica	Sim	Não*	Não**	Sim	Não** *	Sim	Não¥	NA	Muito baixa	1
Erradicação microbiológica	Sim	Não*	Não**	Sim	Não** *	Sim	Não¥	NA	Muito baixa	1
Mortalidade por infecção	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Mortalidade aos 28 dias	Sim	Sim	Não**	Sim	Não** *	Sim	Não¥	NA	Muito baixa	1
										0
Eventos adversos	Sim	Não*	Não**	Sim	Não** *	Sim	Não¥	NA	Muito baixa	1
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Não*	Não*	Sim	Não** *	Sim	Não¥	NA	Muito baixa	1
Eventos adversos graves	Sim	Não*	Não**	Sim	Não** *	Sim	Não¥	NA	Muito baixa	1

* Estudo com desenho aberto; **A descrição do fluxo de doentes não inclui a população de interesse (uma vez que esta é apenas uma fração daquela). Em relação aos doentes aleatorizados apenas 61%, que constituíam a população de interesse, foram analisados; *** Estudo descritivo sem hipótese formal. Análise de subgrupos que quebrou a aleatorização; ¥Tamanho de amostra muito pequena

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de meropenem em combinação com vaborbactam no “tratamento de adultos com infeções por *Enterobacterales* com opções de tratamento limitadas (resistentes a carbapenemos)”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de meropenem em combinação com vaborbactam numa única população (adultos com infeções por *Enterobacterales* com opções de tratamento limitadas (resistentes a carbapenemos), em que a intervenção era meropenem em combinação com vaborbactam, e os comparadores eram ceftazidima mais avibactam e colistina.

Foram discutidos os comparadores seleccionados e concluiu-se que a colistina é um antibiótico cujo uso é em geral evitado na prática clínica habitual pela sua elevada toxicidade, pelo que não é um

comparador apropriado para a presente avaliação. Assim, procurou-se avaliar o benefício adicional de meropenem em combinação com vaborbactam em relação a ceftazidima mais avibactam.

Para suportar o benefício adicional de meropenem em combinação com vaborbactam o TAIM submeteu um único estudo (estudo 506 – TANGO II). O estudo 506 (TANGO II)¹ foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 77 doentes hospitalizados, com idade igual ou superior a 18 anos, com uma infeção grave com bacteriémia, pneumonia bacteriana adquirida no hospital ou ligada a ventilador, ou infeção intra-abdominal complicada, com resistência aos carbapenemos conhecida ou suspeita, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem meropenem mais vaborbactam (n= 52) ou ‘melhor terapêutica disponível’ (n= 25), e avaliou a cura clínica no final do tratamento.

Contudo, o estudo 506 apresentou limitações importantes.

Em primeiro lugar, trata-se de um pequeno estudo, de carácter descritivo, sem nenhuma hipótese formal, pelo que não é possível fazer qualquer inferência em relação ao efeito comparativo do tratamento da combinação meropenem-vaborbactam.

Em segundo lugar, embora o estudo 506 tenha incluído 77 doentes (52 doentes aleatorizados para meropenem mais vaborbactam, e 25 doentes aleatorizados para ‘melhor terapêutica disponível’), apenas 47 doentes (32 meropenem+vaborbactam e 15 ‘melhor terapêutica disponível’) apresentavam infeções por *Enterobacteriaceae* que eram resistentes aos carbapenemos e constituíam por isso a população de interesse. Os restantes doentes (20 doentes no grupo vaborbactam e 10 doentes no grupo ‘melhor terapêutica disponível’), não apresentavam confirmação de infeções por *Enterobacteriaceae* que eram resistentes aos carbapenemos. Este facto deve-se aos critérios de inclusão do estudo TANGO II, que não requeriam a presença de infeções *Enterobacteriaceae* ou existência de resistência a carbapenemos. Assim, para responder ao problema de decisão, o TAIM teve de proceder a uma análise de subgrupos como a análise principal. Contudo, ao proceder a uma análise do subgrupo de doentes com infeções a *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos, o TAIM quebrou a aleatorização. Este problema é agravado pelo facto de as características basais dos doentes, descritas no CSR, referirem-se à população intenção de tratar modificada (MITT), que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo (n= 75), e não à população com bactérias Gram-negativas que apresentavam resistência aos carbapenemos (n= 47), pelo que não

foi possível avaliar da comparabilidade das características basais dos doentes, entre grupos de tratamento.

Devido a estas limitações importantes, a qualidade da evidência do estudo TANGO II foi classificada como muito baixa.

Uma vez que se concluiu que a colistina, por não ser habitualmente utilizada na prática clínica pela sua elevada toxicidade, não era um comparador apropriado para a presente avaliação, restava avaliar como é que o regime meropenem em combinação com vaborbactam se compara com ceftazidima-avibactam. O TAIM descreve os regimes antibióticos recebidos pelo grupo de ‘melhor terapêutica disponível’: apenas três doentes (12,0%) na população MITT, e um doente (6,0%) na população de interesse, receberam ceftazidima mais avibactam. Assim, não foi possível comparar o regime meropenem em combinação com vaborbactam com ceftazidima mais avibactam, pelo que não foi demonstrado o benefício adicional de meropenem em combinação com vaborbactam em relação ao comparador.

Contudo, da avaliação do conjunto da evidência submetida, foi demonstrado efeito benéfico do regime meropenem em combinação com vaborbactam na população de adultos com infeções por Enterobacterales com opções de tratamento limitadas (resistentes a carbapenemos), pelo que recomenda o seu financiamento nesta população, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de meropenem em combinação com vaborbactam no “tratamento de adultos com infeções por *Enterobacterales* com opções de tratamento limitadas (resistentes a carbapenemos)”.

Constata-se que a evidência disponível é insuficiente para demonstrar valor terapêutico acrescentado de meropenem em combinação com vaborbactam em relação a ceftazidima mais avibactam. Contudo, foi demonstrado efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 77 doentes hospitalizados, com idade igual ou superior a 18 anos, com uma infeção grave com bacteriémia, pneumonia bacteriana adquirida no hospital ou ligada a ventilador, ou infeção intra-abdominal complicada, com resistência aos carbapenemos conhecida ou suspeita, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem meropenem mais vaborbactam (n= 52) ou ‘melhor terapêutica disponível’ (n= 25), e avaliou a cura clínica no final do tratamento.
- Apenas um doente incluído no grupo ‘melhor terapêutica disponível’ recebeu tratamento com o comparador selecionado (ceftazidima mais avibactam), pelo que não foi possível comparar meropenem em combinação com vaborbactam com ceftazidima mais avibactam.
- O conjunto da evidência submetida demonstrou o efeito benéfico do regime meropenem em combinação com vaborbactam na população *de* adultos com infeções por *Enterobacterales* com opções de tratamento limitadas (resistentes a carbapenemos).

10. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Vaborem (Meropenem + Vaborbactam), 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

Clinical Study Report. Meropenem-vaborbactam. Study 506. A phase III, multicenter, randomized, open-label study of carbavance versus best available therapy in subjects with selected serious infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. 7 March 2018

Clinical Study Report. Meropenem-vaborbactam. Study 506. A phase III, multicenter, randomized, open-label study of carbavance versus best available therapy in subjects with selected serious infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (Interim Report). 11 November 2016

Wunderink RG et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: the TANGO II randomized clinical trial. *Infect Dis Ther* 2018; 7: 439-455