

RECARBRIO
VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: RECARBRIO (imipenem/cilastatina/relebactam)

Indicazione: Recarbrio è indicato per:

- Trattamento della polmonite acquisita in ospedale (HAP), compresa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP), negli adulti.
- Trattamento della batteriemia che si manifesta in associazione o che si sospetta sia associata a HAP o VAP, negli adulti.
- Trattamento delle infezioni causate da organismi aerobi Gram-negativi negli adulti con opzioni di trattamento limitate.

La presente valutazione si riferisce unicamente all'indicazione relativa al trattamento di pazienti adulti ricoverati con infezioni, incluse HAP/VAP e batteriemie associate, causate da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi nei quali vi siano opzioni terapeutiche limitate o con infezioni invasive ad eziologia fortemente sospetta da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi (come da scheda di prescrizione AIFA).

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<p>Commento: <i>Sebbene siano disponibili antibiotici anche di recente autorizzazione per la gestione delle infezioni causate da gram-negativi resistenti ai carbapenemi, le opzioni terapeutiche al momento disponibili non consentono di superare completamente il problema delle infezioni da CRE, in quanto spesso hanno efficacia subottimale, o una copertura limitata di patogeni e/o problemi di sicurezza e tollerabilità. Considerando l'impatto epidemiologico e in termini di salute pubblica del fenomeno dell'antibiotico-resistenza e, in particolare, delle infezioni causate da patogeni gram-negativi multi-resistenti ai farmaci attualmente disponibili, il bisogno terapeutico viene considerato importante.</i></p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O

IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

Nello studio RESTORE-IMI1, studio descrittivo, non inferenziale, di piccole dimensioni, condotto su infezioni documentate da Gram-negativi resistenti ai carbapenemici (setting primario di utilizzo del medicinale), la proporzione di soggetti con risposta globale al trattamento era sovrapponibile nei due gruppi in studio (IMI/REL, 71%; colistina+IMI, 70%; adjusted difference, -7.3%; 90% CI, da -27.5% a 21.4%). La percentuale di risposta clinica favorevole a 28 giorni è stata più alta nel gruppo trattato con IMI/REL rispetto a quello trattato con CMS + IMI (71.4% vs 40.0%). La mortalità a 28 giorni per tutte le cause è stata più bassa nel gruppo trattato con IMI/REL (2/21=9.5%) rispetto a quello trattato con CMS + IMI (3/10=30%) e nel complesso IMI/REL ha mostrato un profilo di tollerabilità renale migliore rispetto a CMS + IMI, come evidenziato da una più bassa incidenza di nefrotossicità correlata al trattamento (10.3% vs 56.3% rispettivamente).

I dati su outcome clinici dello studio RESTORE-IMI1 sono relativi ad un numero esiguo di soggetti, per cui la capacità di IMI/REL di soddisfare l'unmet need rappresentato dal trattamento di organismi resistenti ai carbapenemici si basa principalmente su dati in vitro, sull'esperienza consolidata di utilizzo di imipenem/cilastatina, sulle analisi di farmacocinetica-farmacodinamica per IMI/REL.

Lo studio RESTORE-IMI2, sulla cui base è stata riconosciuta l'estensione di indicazione per HABP/VABP e batteriemie associate, è un trial clinico multicentrico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con comparatore attivo che ha comparato l'efficacia e la sicurezza di imipenem/cilastatina/relebactam (IMI/REL) rispetto a piperacillina/tazobactam (PIP/TAZ; 4 g/500 mg) nel trattamento di pazienti affetti da HABP (ventilata o non ventilata) o VABP. La non inferiorità è stata raggiunta sia per l'endpoint primario (mortalità per tutte le cause al giorno 28: IMI/REL 15,9% vs PIP/TAZ 21,3%; adjusted treatment difference -5,3%; 95% CI; da -11,9 a 1,2%; noninferiority P <.001), sia per il key secondary (risposta clinica favorevole alla visita EFU: 61,0% vs 55,8%; adjusted treatment difference 5,0% (95%CI da -3,2 a 13,2%). In particolare il vantaggio in termini di mortalità era più evidente nei soggetti con APACHE score II_≥15 (20.0% nei pazienti trattati con IMI/REL vs 35.4% nei pazienti trattati con PIP/TAZ) e in quelli con polmonite associata a ventilazione (21.4% nei pazienti trattati con IMI/REL Vs 32.0% nei pazienti trattati con PIP/TAZ).

Nello studio RESTORE-IMI2 i risultati hanno evidenziato una non-inferiorità con una tendenza ad una maggiore efficacia solo in alcune sottopopolazioni.

<p><i>Nel complesso i dati disponibili forniscono evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto ad alcune alternative in considerazione del buon profilo di tollerabilità.</i></p> <p><i>In considerazione di quanto sopra esposto viene riconosciuto un valore terapeutico moderato.</i></p>		
<p>QUALITA' DELLE PROVE</p> <p>(Vedi tabella allegata GRADEpro: https://gradepro.org/.)</p>		
ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O
<p>Commento:</p> <p><i>Allo studio RESTORE-IMI1 si attribuisce un down-grading per bias di imprecisione, trattandosi di uno studio descrittivo, non inferenziale, di piccole dimensioni e con gruppi in studio non perfettamente bilanciati. Si applica un ulteriore down-grading per bias di generalizzabilità in quanto la popolazione era poco rappresentativa soprattutto in relazione a gruppi di infezione che rappresentano importanti ambiti di utilizzo del medicinale [in particolare il numero di cIAI e di batteriemie era estremamente ridotto (cIAI: 2 per braccio e batteriemie: 1 per braccio)].</i></p> <p><i>Allo studio RESTORE-IMI2 viene applicato un down-grading per bias di generalizzabilità in quanto, relativamente all'indicazione ammessa alla rimborsabilità, la popolazione arruolata non era selezionata in relazione alla presenza di infezioni sostenute da patogeni resistenti ai carbapenemi. Inoltre si noti che la distribuzione di soggetti con infezione da P. aeruginosa era sbilanciata tra i due gruppi in studio con una maggiore prevalenza di questi ultimi nel braccio trattato con PIP/TAZ.</i></p> <p><i>La qualità delle prove viene considerata bassa.</i></p>		
<p>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</p>		
<p>Riconoscimento dell'innovatività:</p> <p><i>In considerazione di un bisogno terapeutico importante, di un valore terapeutico aggiunto moderato e di una qualità delle prove bassa, al medicinale viene riconosciuta l'innovatività condizionata in quanto trattasi di un setting di rilevanza strategica per il contrasto dell'antimicrobico-resistenza, che – considerando le limitazioni delle indicazioni rimborsate – ha una prevalenza assimilabile a quella di una malattia rara.</i></p>		

Domanda: Imipenem-cilastatina/Relebactam rispetto a Colistina+Imipenem per trattamento di infezioni gravi da Gram-negativi resistenti ai carbapenemi

Setting: Infezioni gravi sostenute da Gram-negativi resistenti ai carbapenemi

Bibliografia: Motsch J et al. Clin Infect Dis 2020; Titov I et al. Clin Infect Dis 2020; CHMP Assessment Report

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto	Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Imipenem-cilastatina/Relebactam	Colistina+Imipenem	Adj Difference (90%CI)		

Risposta globale (popolazione mMITT) (valutato con: %)

1*	studi randomizzati	non importante	serio	serio ^a	serio ^b	nessuno	15/21 (71.4%)	7/10 (70.0%)	-7.3 (-27.5; 21.4)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----	--------------------	----------------	-------	--------------------	--------------------	---------	---------------	--------------	--------------------	---------------	---------

Risposta clinica favorevole (popolazione mMITT) (valutato con: %)

1*	studi randomizzati	non importante	serio	serio ^a	serio ^b	nessuno	15/21 (71.4%)	4/10 (40.0%)	26.3 (1.3; 51.5)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----	--------------------	----------------	-------	--------------------	--------------------	---------	---------------	--------------	------------------	---------------	---------

Mortalità a 28 gg (popolazione mMITT) (valutato con: %)

1*	studi randomizzati	non importante	serio	serio ^a	serio ^b	nessuno	2/21 (9.5%)	3/10 (30.0%)	-17.3 (-46.4; 6.7)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----	--------------------	----------------	-------	--------------------	--------------------	---------	-------------	--------------	--------------------	---------------	---------

Nefrotossicità correlata al trattamento (safety population) (valutato con: %)

1*	studi randomizzati	non importante	serio	serio ^a	serio ^b	nessuno	3/29 (10.3%)	9/16 (56.3%)	-45.9 (-69.1; -18.4)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----	--------------------	----------------	-------	--------------------	--------------------	---------	--------------	--------------	----------------------	---------------	---------

N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Imipenem-cilastatina/Relebactam	Piperacillina/tazobactam	Adj Difference (90%CI)	Certo	Importanza
----------------	----------------------	------------------------	---	-------------------------------	--------------	--------------------------	---------------------------------	--------------------------	------------------------	-------	------------

Mortalità per tutte le cause a 28 giorni (follow up: 28 giorni; valutato con: %)

1 [§]	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	42/264 (15.9%)	57/267 (21.3%)	-5.3% (-11.9 to 1.2)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	----------------	----------------	----------------------	------------------	---------

Risposta clinica favorevole all' EFU (valutato con: %)

1 [§]	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	161/264 (61.0%)	149/267 (55.8%)	5.0 (-3.2 to 13.2)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------	------------------	---------

* Motsch J et al. Clin Infect Dis 2020; § Titov I et al. Clin Infect Dis 2020

- a.** La popolazione era poco rappresentativa soprattutto in relazione a gruppi di infezione che rappresentano importanti ambiti di utilizzo del medicinale [in particolare il numero di cIAI e di batteriemie era estremamente ridotto (cIAI: 2 per braccio e batteriemie: 1 per braccio)].
- b.** Pur essendo stato condotto un RCT controllato si attribuisce un *down-grading* per bias di imprecisione, trattandosi di uno studio descrittivo, non inferenziale, di piccole dimensioni e con gruppi in studio non perfettamente bilanciati. I limiti di confidenza al 90% (relativamente agli effetti assoluti del trattamento) sono sufficientemente ampi da rendere possibili conclusioni cliniche fra loro contrastanti.
- c** Relativamente all'indicazione ammessa alla rimborsabilità, la popolazione arruolata non era selezionata in relazione alla presenza di infezioni sostenute da patogeni resistenti ai carbapenemi. Si evidenzia inoltre uno sbilanciamento al baseline tra i due gruppi in studio nella prevalenza di soggetti con *P. aeruginosa*.