

### **L'antibiotico ceftazidime-avibactam raggiunge gli endpoint primari nello studio di fase III per il trattamento della polmonite acquisita in ospedale**

**Lo studio REPROVE ha valutato l'efficacia di ceftazidime-avibactam rispetto a meropenem nel trattamento dei pazienti adulti affetti da polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa la polmonite associata a ventilazione (VAP).**

27-07-2016 - AstraZeneca ha annunciato i risultati positivi dello studio di fase III REPROVE per ceftazidime-avibactam, una nuova combinazione di antibiotici per il trattamento di una vasta gamma di gravi infezioni causate da batteri Gram-negativi nei pazienti ricoverati in ospedale. Ceftazidime-avibactam è stato sviluppato in risposta all'urgente necessità di nuovi antibiotici per il trattamento delle infezioni gravi, causate da germi sempre più resistenti agli antibiotici attualmente utilizzati in questi casi, come i carbapenemi e le polimixine, inclusa la colistina.

Lo studio REPROVE ha valutato l'efficacia di ceftazidime-avibactam rispetto a meropenem nel trattamento dei pazienti adulti affetti da polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa la polmonite associata a ventilazione (VAP). Ceftazidime-avibactam ha raggiunto l'obiettivo primario di non-inferiorità statistica rispetto a meropenem alla visita di controllo clinico (21° giorno dalla randomizzazione). Il tasso di mortalità per tutte le cause al 28° giorno dalla randomizzazione è risultato inoltre simile nei due gruppi. Il profilo di sicurezza osservato nello studio è risultato coerente con i profili di sicurezza attesi e noti per entrambi gli antibiotici. I risultati completi di REPROVE saranno presentati in occasione di prossime conferenze scientifiche.

Hans Sijbesma, Direttore Generale della Divisione Commerciale Antibiotici di AstraZeneca, ha dichiarato: "I risultati positivi di questo importante studio di fase III validano il nostro approccio improntato alla scienza e confermano l'efficacia di ceftazidime-avibactam nel trattamento della polmonite acquisita in ospedale, garantendo a pazienti e medici una nuova e attesissima opzione di cura per la lotta contro i patogeni resistenti agli antibiotici".

Il 24 giugno 2016 ceftazidime-avibactam è stato approvato dalla Commissione europea ,nei pazienti adulti,per il trattamento della polmonite nosocomiale (HAP), inclusa la polmonite associata alla ventilazione assistita (VAP),delle infezioni intra-addominali complicate (cIAI), delle infezioni complicate del tratto urinario (cUTI) inclusa la pielonefrite e delle infezioni da Gram negativi aerobi con limitate opzioni di trattamento.

#### **NOTE PER I REDATTORI**

##### **REPROVE**

REPROVE è uno studio di fase III, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, double-dummy, il cui obiettivo era quello di valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di ceftazidime-avibactam somministrato per via endovenosa con un'infusione di due ore (2000 mg / 500 mg, ogni 8 ore) rispetto a meropenem, somministrato per via endovenosa con un'infusione di 30 minuti (1000 mg ogni 8 ore). Lo studio REPROVE ha incluso un totale di 879 pazienti di 23 Paesi.

L'endpoint primario è stato valutato nella popolazione clinicamente modificata Intent-to-treat (cMITT) e nella popolazione clinicamente valutabile (CE) La popolazione cMITT è composta

## Comunicato stampa

---

da tutti i pazienti che hanno ricevuto i farmaci in studio, che rispondono ai criteri clinici di inclusione e con la conferma microbiologica del coinvolgimento di Gram negativi a livello respiratorio (con o senza la presenza di Gram-positivi concomitanti).. I pazienti con infezioni causate da patogeni Gram-negativi per cui non era prevista una risposta a nessuno dei due farmaci sulla base dello spettro d'azione sono stati esclusi dall'analisi cMITT. La popolazione CE è composta da pazienti che rispettano i criteri cMITT e hanno anche ricevuto una valutazione clinica effettiva, non hanno avuto eviazioni significative rispetto al protocollo, che hanno ricevuto un trattamento adeguato e che non hanno ricevuto alcun trattamento antibiotico precedente/concomitante inammissibile per il protocollo. Il margine di non-inferiorità era 12,5%.

### **Ceftazidime-avibactam**

Ceftazidime-avibactam è un antibiotico di combinazione sviluppato per il trattamento di gravi infezioni causate da batteri Gram negativi. Consiste in una combinazione di avibactam e ceftazidime, una cefalosporina di terza generazione con attività contro Pseudomonas con un profilo di efficacia e sicurezza consolidato. Avibactam è un inibitore della  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso che protegge ceftazidime dal degrado ad opera delle  $\beta$ -lattamasi di classe A, C e alcune di classe D. Avibactam è il primo inibitore delle ESBL non  $\beta$  lattamico.

Ceftazidime-avibactam offre un profilo differenziato rispetto alle opzioni di trattamento esistenti per le infezioni gravi da Gram-negativi, grazie alla sua copertura di un'ampia gamma di batteri della famiglia delle Enterobacteriaceae, inclusi quelli che producono ESBL e KPC, e all'azione di contrasto su *P. aeruginosa*, difficile da curare.

Ceftazidime-avibactam ha precedentemente dimostrato la non-inferiorità rispetto ai farmaci di confronto negli studi di fase III in pazienti adulti ricoverati in ospedale affetti da cIAI (RECLAIM 1 e 2) e cUTI (RECAPTURE 1 e 2). In particolare, negli studi RECAPTURE ceftazidime-avibactam ha dimostrato un'efficacia statisticamente superiore rispetto a doripenem relativamente all'endpoint primario richiesto dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA). Nel trial REPRISE, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di ceftazidime-avibactam nei pazienti con infezioni cIAI o cUTI provocate da patogeni Gram-negativi resistenti a ceftazidime, l'efficacia è risultata simile in confronto al miglior trattamento disponibile e nei pazienti trattati con ceftazidime-avibactam i tassi di guarigione microbiologica sono risultati sostanzialmente più elevati.

Ceftazidime-avibactam viene sviluppato congiuntamente da AstraZeneca e Allergan. AstraZeneca detiene i diritti globali di commercializzazione di ceftazidime-avibactam, ad eccezione del Nord America, dove i diritti sono di proprietà Allergan.

### **Polmonite Nosocomiale (HAP), inclusa la Polmonite Associata a Ventilazione (VAP)**

La polmonite nosocomiale (HAP) si riferisce allo sviluppo di infezioni polmonari in seguito a un ricovero in ospedale del paziente di almeno 48 ore. Se trascorse le 48 ore l'infezione si sviluppa nonostante il ricorso all'intubazione e alla ventilazione meccanica, la condizione viene chiamata polmonite associata a ventilazione (VAP).

La polmonite associata a ventilazione è generalmente una malattia grave che richiede un trattamento nell'unità di terapia intensiva.

Polmonite nosocomiale e HAP hanno caratteristiche cliniche simili e i termini vengono spesso usati indifferentemente.

### **AstraZeneca**

AstraZeneca è un'azienda biofarmaceutica globale orientata all'innovazione e focalizzata su scala internazionale nella ricerca scientifica, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci con obbligo di prescrizione medica per patologie cardiovascolari, metaboliche, respiratorie, infiammatorie, autoimmuni, oncologiche, infezioni e disturbi del sistema nervoso centrale. AstraZeneca opera in oltre 100 Paesi e i suoi farmaci innovativi sono utilizzati da

## Comunicato stampa

---

milioni di pazienti nel mondo. Nel 2015 ha investito in R&S 5,6 miliardi di dollari pari a circa il 23% del proprio fatturato globale. In Italia ha in corso 87 studi clinici che coinvolgono quasi 600 centri di ricerca e più di 18 mila pazienti. Maggiori informazioni su:

<http://www.astrazeneca.it/>