

Una strategia innovativa per valutare nuovi antibiotici in tempi di antibiotico-resistenza

An innovative strategy to evaluate new antibiotics in times of antibiotic-resistance

Chiara Montaldo, Simone Lanini, Salvatore Curiale,
Giuseppe Ippolito

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
Lazzaro Spallanzani, IRCCS, Roma

Introduzione

La resistenza antimicrobica (AMR) è una delle principali minacce alla sicurezza sanitaria globale.^{1,2} Secondo i dati pubblicati dalla “Review on Antimicrobial Resistance”, la commissione governativa britannica creata nel 2014, le morti attribuibili ad AMR potrebbero aumentare in tutto il mondo dalle 700.000 di oggi ad oltre 10 milioni nel 2050.³ In realtà queste stime sono controverse e molti lavori ne contestano la veridicità, ritenendole sovrastime. Diversi fattori infatti potrebbero inficiare questi risultati:

- i) la modellizzazione degli scenari futuri utilizza dati contemporanei inaffidabili, spesso imprecisi, incompleti e difficilmente confrontabili a causa della grossa variabilità tra diversi contesti;
- ii) la definizione di mortalità correlata a AMR è usata ambiguamente: la mortalità da AMR è quella per cui la morte è dovuta esclusivamente ad un’infezione da batteri resistenti ad alcuni antibiotici (se i batteri fossero stati sensibili il paziente sarebbe sopravvissuto); la mortalità totale da infezione AMR è invece quella per cui la morte è causata da un’infezione, non necessariamente da batteri antibiotico-resistenti (il paziente sarebbe morto anche se i batteri fossero stati sensibili) ed è la somma della mortalità da AMR e della mortalità dell’infezione di base causata da un batterio sensibile;⁴
- iii) le analisi spesso non differenziano le infezioni acquisite in ambito ospedaliero da quelle acquisite in ambito comunitario;
- iv) il range di batteri e di antibiotici considerati nei piani di sorveglianza è limitato;
- v) i dati da Paesi a medio/basso reddito sono scarsi o assenti;
- vi) la modalità di reporting di proporzioni di mortalità cruda o odds ratio aggiustati per pazienti con infezioni da batteri resistenti rispetto a quelli con infezioni suscettibili, è difficile da trasformare in proporzioni di mortalità attribuibile.^{5,6}

Corrispondenza: Chiara Montaldo
Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
Lazzaro Spallanzani, IRCCS, Roma
Via Portuense, 292
00149 Roma
E-mail: chiara.montaldo@inmi.it

Tuttavia, nonostante la difficoltà nel quantificare l’entità del problema, è indubbio che l’AMR costituisca una grossa problematica globale di salute pubblica. I batteri Gram-negativi (G-) quali Enterobacteriaceae spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* e *Acinetobacter baumannii*, giocano un ruolo fondamentale, essendo associati ad elevata morbilità e mortalità, e potendo sviluppare resistenza a quasi tutti gli antibiotici disponibili, con meccanismi estremamente efficienti.^{7,8,9} La stessa commissione britannica, nel suo report del 2015,³ sottolineava la necessità di accelerare lo sviluppo di nuovi antibiotici, e nel gennaio 2017 l’OMS pubblicava un documento di consenso¹⁰ nel quale definiva le priorità per la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici, concludendo che i batteri G- carbapenem-resistenti rappresentano una minaccia per l’umanità. In questo contesto di urgenza di sviluppo di nuovi antibiotici contro batteri G- multi-farmaco-resistenti, le autorità di regolamentazione hanno approvato diverse molecole sulla base di studi clinici randomizzati (RCTs) di non inferiorità, che non hanno fornito alcuna evidenza diretta di efficacia, specialmente rispetto ai carbapenemici, che ad oggi rappresentano lo standard di cura per questo tipo di infezioni.

Un lavoro recentemente pubblicato su *The Lancet Infectious Diseases*¹¹ analizza gli aspetti cruciali legati alla valutazione dei nuovi antibiotici. Lo studio, realizzato da un gruppo multidisciplinare di esperti provenienti dall’Italia (INMI “Lazzaro Spallanzani”, EMERGENCY-NGO, Bruno Kessler Foundation), Regno Unito (University College of London), Stati Uniti (Stanford University), Germania (Università di Monaco), e Tanzania (the Division of Health, President’s Office), mette in evidenza come le attuali procedure per la valutazione dei nuovi antibiotici non siano ottimali, e presenta un’alternativa per ottenere l’evidenza scientifica dell’efficacia dei nuovi farmaci. Il lavoro confronta inizialmente RCTs di non inferiorità con RCTs di superiorità, evidenziando come la scelta tra i due approcci debba essere attentamente valutata e giustificata. Mentre i RCTs di superiorità valutano la maggior efficacia dei nuovi farmaci rispetto ai precedenti, quelli di non inferiorità sono disegnati per escluderne un’efficacia inferiore.¹² La scelta di questo tipo di studio è dovuta essenzialmente ad una questione di convenienza. I RCTs di superiorità richiedono tempi e costi maggiori, e possono portare a risultati negativi, nel caso in cui i dati non siano sufficienti a supportare l’approvazione del farmaco.¹³ Tuttavia l’utilizzo di RCTs di non inferiorità, suggeriti dalle parti interessate per trarre conclusioni al di là dei risultati effettivi, fanno emergere criticità metodologiche ed etiche.

Da un punto di vista metodologico

- a) La proporzione di RCTs di non inferiorità che dimostrano con successo la non inferiorità, è così alta da suggerire un errore nel design, nell'analisi, o nell'interpretazione che li porta spesso a conclusioni favorevoli;
- b) i RCTs di non inferiorità sono molto suscettibili agli effetti delle informazioni incomplete non essendoci un consenso su come analizzare osservazioni mancanti e censurate.¹⁴

Da un punto di vista etico

- a) la definizione del margine di non inferiorità è molto delicata;¹⁵
- b) le modalità per informare e convincere i pazienti a ricevere un trattamento che potrebbe essere peggiore dello standard terapeutico consolidato sono discutibili;¹⁶
- c) la scelta di utilizzare RCTs di non inferiorità al fine di accelerare l'immissione sul mercato di farmaci che non presentano alcun vantaggio rispetto agli standard di cura consolidati pone evidenti questioni etiche.

Quando usati in contesti appropriati, i RCTs di non inferiorità hanno un valore sostanziale perché possono dimostrare un'inaccettabile perdita di efficacia di un farmaco in specifiche condizioni cliniche e possono identificare un intervento alternativo che, sebbene non abbia una maggior efficacia rispetto allo standard di cura, presenta comunque dei vantaggi in termini di tollerabilità, sicurezza o costo (ad esempio terapia orale vs terapia iniettiva,¹⁷ terapia medica vs intervento chirurgico^{18,19}).

La comprensione dei limiti e del razionale di utilizzo degli studi di non inferiorità è cruciale per evitare gravi conseguenze cliniche. Secondo le nuove linee-guida EMA, prove di non inferiorità saranno sufficienti per approvare praticamente tutti i nuovi antibiotici per il trattamento delle sindromi infettive di maggiore interesse clinico. Se queste linee-guida saranno implementate senza un sistema post-approvazione di correzione, il rischio di degradare l'evidenza prodotta a sostegno dell'efficacia non è trascurabile. Nuovi farmaci saranno ritenuti "cl clinicamente efficaci" anche se il loro effetto terapeutico fosse inferiore al vecchio standard. Da un punto di vista statistico l'unico modo per dare significatività ai risultati ottenuti con questi RCTs di non inferiorità è quello di inserire, in qualche parte del processo di valutazione, delle evidenze con studi di superiorità. Da un punto di vista clinico, definire nuovi standard di trattamento esclusivamente su prove di non inferiorità ha un potenziale impatto negativo sulla pratica quotidiana, come dimostrano gli esempi qui di seguito proposti.

- a) La tigeciclina (nomi commerciali: Tygacil, Linicetil) è stata presentata nel primo decennio 2000 come farmaco di punta per il trattamento di MDR (sia Gram+ che Gram-). Ci sono voluti 13 trial di non inferiorità ed una meta-analisi per dimostrare l'inferiorità clinica di questo farmaco rispetto agli standard precedenti. Nel frattempo moltissimi pazienti avevano ricevuto impropriamente tigeciclina sulla base della dimostrazione in vitro di resistenze che in vivo erano poco rilevanti.²⁰
- b) Ceftazidime-avibactam è un recente esempio di un nuovo antibiotico ad alto costo la cui sicurezza ed effi-

cacia sono state valutate in otto RCTs, con evidenza di non inferiorità rispetto ai carbapenemici per il trattamento di infezioni da batteri G-.²¹⁻²⁷ L'analisi non attendeva vantaggi né in termini di via di somministrazione né come profilo di sicurezza di ceftazidime-avibactam rispetto al carbapenemico. Inoltre i risultati dei singoli RCTs sono stati raggruppati in studi di ricerca secondari, comprese meta-analisi^{9,27-30} e come è tipico delle meta-analisi multiple, i risultati possono essere contrastanti e persino fuorvianti.^{31,32} Una volta dimostrata la non inferiorità, l'efficacia indiretta (in vitro) è stata utilizzata per sostenere l'uso di ceftazidime-avibactam per il trattamento di diverse condizioni cliniche causate da microrganismi suscettibili, compresi quelli resistenti agli standard di cura utilizzati nei RCTs di non inferiorità (ad esempio, *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi).^{33,34}

Limiti di questo approccio

- i) Conclusioni che esulano dall'obiettivo iniziale dello studio compromettono l'integrità delle evidenze, creando confusione tra gli operatori sanitari, la cui pratica clinica si basa su tali risultati;
- ii) non vi è giustificazione etica alla scelta di RCTs di non inferiorità per un farmaco dal quale non ci si attende alcun vantaggio evidente rispetto allo standard di cura consolidato, e il cui unico obiettivo sia quello di accelerarne l'immissione sul mercato;
- iii) gli studi in vitro non possono essere utilizzati per dimostrarne l'efficacia in vivo.³⁵

Già in precedenza due revisioni sistematiche avevano evidenziato come la maggior parte dei RCTs di non inferiorità non contenesse un razionale per l'ipotesi di non inferiorità, né per stabilire margini di efficacia, oltre a sottolineare le scarse informazioni fornite ai pazienti sullo scopo finale dello studio, incluso il reale significato di non inferiorità.^{15,36} Conclusioni simili possono essere tratte anche da altri studi su antimicrobici recentemente approvati contro batteri G- multifarmaco-resistenti come plazomicina (approvata da FDA sulla base di un unico RCT di non inferiorità contro meropenem)^{37,38} o meropenem-varbactam (approvato da FDA sulla base di un unico RCT di non inferiorità contro piperacillina-tazobactam).^{39,40}

Utilizzando come esempio il processo di sviluppo di ceftazidime-avibactam e basandosi sull'esperienza maturata per altre gravi malattie infettive come Ebola, gli autori dello studio pubblicato su *Lancet Infectious Diseases*¹¹ propongono una strategia innovativa di ricerca operativa, basata su studi clinici randomizzati adattativi (aRCTs) post-marketing,⁴¹ con l'obiettivo di valutare l'efficacia (superiorità) di un nuovo antibiotico (il braccio sperimentale) contro uno standard di cura (il braccio di controllo) per il trattamento della sepsi batterica dovuta a batteri G- carbapenemi-resistenti (la condizione). Il braccio sperimentale comprenderà un antibiotico già autorizzato all'immissione in commercio da un RCT di non inferiorità per il trattamento di infezioni da batteri resistenti, secondo le linee guida per la valutazione di nuovi antimicrobici,^{42,43} e che ha un potenziale di superiorità, non ancora comprovato, in determinati

sottoinsiemi di pazienti, come quelli con infezioni batteriche da G- carbapenemi-resistenti.^{9,28-30} Per ottimizzare il potere statistico, le analisi sono state fatte su tutti i partecipanti per i quali i criteri di ammissibilità possono essere accertati dopo la randomizzazione (per esempio un batterio G- carbapeneme-resistente isolato da un campione di sangue prelevato prima del trattamento). Per valutare le prestazioni del presunto aRCT, gli autori hanno utilizzato un pacchetto di simulazione (ADDPLAN-TM, Colonia, versione 6.1) approvato dalle principali agenzie di regolamentazione in Europa (EMA), Stati Uniti (FDA) e Giappone (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), che permette, in maniera controllata, di modificare i parametri di uno studio mentre è ancora in corso, basandosi sull'analisi dei dati intermedi.⁴⁴ La strategia di adattamento consiste in un disegno sequenziale a 3 fasi: la fase 1 è la prima analisi intermedia, la fase 2 è la seconda analisi intermedia, e la fase 3 è la fase finale dell'analisi. Questo schema può essere adattato secondo le problematiche etiche ed economiche locali, conservando comunque il processo sequenziale che consente di ricalcolare la dimensione del campione ed eventualmente di interrompere precocemente l'esposizione al farmaco.⁴⁵

Rispetto ai RCT di non inferiorità, gli aRCT sono studi flessibili e presentano il grosso vantaggio di poter modificare gli interventi terapeutici precocemente e in maniera controllata, sulla base dei risultati intermedi. Un trattamento sperimentale che si dimostri non ottimale può essere interrotto precocemente per inutilità (*futility stopping rule*). Al contrario più analisi intermedie possono dimostrare precocemente una straordinaria efficacia del farmaco sperimentale, permettendo di modificare precocemente i protocolli terapeutici. La dimensione del campione, determinata dalla possibilità di interruzione anticipata e dall'uso di endpoint primari compositi, può essere ricalcolata durante lo studio, ottimizzandone la potenza statistica.

Da un punto di vista statistico

- i) Gli errori dovuti al rifiuto dell'ipotesi nulla sono evitati dall'analisi *intention to treat* di tutti i partecipanti che soddisfacevano i criteri di arruolamento;
- ii) le osservazioni censurate, come ad esempio la perdita al follow-up, non incideranno in modo significativo sulla possibilità di errore di tipo 2, grazie alla *futility stopping rule*;
- iii) il particolare metodo statistico, chiamato *α spending function*,⁴⁵ è un approccio di distribuzione dell'errore di tipo I (indicato come alfa) che consente di eseguire test sequenziali mantenendo costante la probabilità complessiva di errore e permette una certa flessibilità nel numero di analisi intermedie.

I vantaggi degli aRCTs corrispondono però ad una maggiore complessità sia nell'implementazione dello studio, sia nella sua interpretazione. Nel campo dell'AMR gli aRCTs necessitano di tecniche di microbiologia molecolare avanzate, per permettere una tempestiva selezione dei partecipanti in base al profilo di resistenza del batterio infettante. Le analisi statistiche devono essere adeguatamente selezionate e disegnate su misura per ogni specifica componente

adattativa, per prevenire la potenziale inflazione dell'errore statistico.⁴⁶

Le agenzie di regolazione in Europa e negli Stati Uniti hanno già emanato linee guida dettagliate^{47,48} e caratteristiche statistiche per i più comuni studi adattativi, già validati e implementati in software specifici.⁴⁶ I parametri di adattamento devono essere stabiliti basandosi su una buona esperienza sia clinica che metodologica per implementare gli studi rispettandone l'intenzione originale, considerando che ogni componente adattiva introduce un'ulteriore complessità per la gestione dello studio e l'interpretazione dei risultati.⁴⁶ Per quanto riguarda il reporting degli aRCT, nella letteratura peer-reviewed non esistono ancora raccomandazioni formali su come sintetizzarne risultati ed evidenze. Inoltre, sebbene le agenzie di regolamentazione, come EMA e FDA, stiano già considerando gli aRCTs invece dei RCTs di non inferiorità come standard per l'autorizzazione all'immissione in commercio,⁴⁹ sono ancora necessarie chiare regolamentazioni e metodologia per il disegno, l'implementazione e l'interpretazione degli aRCTs.

Conclusioni

Nel corso dell'ultimo decennio la resistenza antimicrobica è diventata una delle priorità sanitarie globali, nonostante le continue ricerche scientifiche e l'aumento degli sforzi da parte di industrie farmaceutiche e agenzie di finanziamento. La resistenza ai carbapenemici dei batteri Gram-negativi è di particolare preoccupazione. Gli RCT di non inferiorità sembrano aver deviato dal loro campo di applicazione primario e sono utilizzati per informare empiricamente i nuovi standard di cura contro gli agenti patogeni multi-resistenti. La scelta di sviluppare questi farmaci come risultato di evidenze da RCT di non inferiorità, invece di RCT di superiorità, è principalmente una scelta di convenienza. Dal punto di vista logistico, un RCT di superiorità avrebbe richiesto la selezione solo di infezioni resistenti ai carbapenemici, con uno studio più lungo e costi più elevati, con il rischio di un risultato negativo per l'approvazione del farmaco, in caso di dati insufficienti.¹³

Al di fuori del loro campo di applicazione i RCTs di non inferiorità sono molto più deboli di quelli di superiorità, in termini di razionale scientifico e di giustificazione etica, e non forniscono alcuna evidenza per stabilire un nuovo e solido standard di cura.

Un recente studio pubblicato su *The Lancet Infectious Diseases*¹¹ suggerisce come alternativa per la ricerca di nuovi farmaci, studi randomizzati adattivi (aRCTs) che, utilizzando dati ottenuti da RCTs di non inferiorità, producano nuove e consistenti evidenze scientifiche di efficacia. Tali aRCTs possono divenire studi di "nuova generazione", di fase 4, anche post-marketing, il cui obiettivo, oltre al rilevamento di rari effetti collaterali e a una valutazione economica, è quello di verificare l'efficacia di un farmaco su gruppi particolari di pazienti, come per esempio quelli con infezione da batteri multi-resistenti, che non erano stati inclusi negli studi precedenti e per i quali è urgente definire criteri per la scelta della terapia più adeguata.⁴⁹ Gli aRCTs potrebbero essere integrati nei programmi di controllo delle infezioni, in contesti sanitari con elevata prevalenza di

AMR, che includono la sorveglianza ospedaliera di batteri multi-farmaco-resistenti e la gestione di programmi di gestione degli antimicrobici. ■

Bibliografia

- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/> (accessed July 25, 2019).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network). Stockholm: ECDC, 2017. <https://ecdc.europa.eu/en/publicationsdata/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2016> (accessed July 25, 2019).
- AMR Review Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations, Chaired by Jim O'Neill December 2014.
- Bonten M. AMR deaths in Europe (part 2) <https://reflection-sipc.com/2019/01/17/amr-deaths-in-europe-part-2/#more-4149>, January 17, 2019.
- Marlieke EA, de Kraker et al. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med* 2016; 13(11).
- Naylor NR et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018; 25:7:58.
- De Man TJB, Lutgring JD, Lonsway DR, et al. Genomic analysis of a pan-resistant isolate of *Klebsiella pneumoniae*, United States 2016. *MBio* 2018; 9: e00440-18.
- Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: a review. *Med Sci (Basel)* 2017;6:1.
- Chen M, Zhang M, Huang P, et al. Novel β -lactam/ β -lactamase inhibitors versus alternative antibiotics for the treatment of complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018; 16:111-20.
- WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017. <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/> (accessed Aug 18, 2018).
- Lanini S, et al. Non-inferiority versus superiority trial design for new antibiotics in an era of high antimicrobial resistance: the case for post-marketing, adaptive randomised controlled trials. *The Lancet infectious diseases* 2019;19(9).
- Dal-Re R, Janiaud P, Ioannidis JPA. Real-world evidence: how pragmatic are randomized controlled trials labeled as pragmatic? *BMC Med* 2018;16:49.
- Rex JH, Talbot GH, Goldberger MJ, et al. Progress in the fight against multidrug-resistant bacteria 2005-2016: modern non inferiority trial designs enable antibiotic development in advance of epidemic bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 2017; 65:141-6.
- Mauri L, D'Agostino RB Sr. Challenges in the design and interpretation of non inferiority trials. *N Engl J Med* 2017; 377:1357-67.
- Rehal S, Morris TP, Fielding K, Carpenter JR, Phillips PP. Non-inferiority trials: are they inferior? A systematic review of reporting in major medical journals. *BMJ Open* 2016; 6:e012594.
- Doshi P, Hur P, Jones M, et al. Informed consent to study purpose in randomized clinical trials of antibiotics, 1991 through 2011. *JAMA Intern Med* 2017;177:1-8.
- Kwaky-Maclean C, Agana N, Gyapong J, et al. A single dose oral azithromycin versus intramuscular benzathine penicillin for the treatment of yaws—a randomized non inferiority trial in Ghana. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005154.
- Wilms IM, de Hoog DE, de Visser DC, Janzing HM. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD008359.
- Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendicectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2012;344:e2156.
- Prasad P, et al. Excess Deaths Associated With Tigecycline After Approval Based on Non inferiority Trials. *Clin Infect Dis* 2012;54(12):1699-709.
- Qin X, Tran BG, Kim MJ, et al. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults in Asia. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49: 579-88.
- Torres A, Zhong N, Pacht J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (Reprove): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:285-95.
- Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis* 2016; 63:754-62.
- Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis* 2016;62:1380-89.
- Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (Reprise): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:661-73.
- Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK, Lipka J, Sable C. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, phase II trial. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1183-92.
- Vazquez JA, Gonzalez Patzan LD, Stricklin D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1921-31.
- Sternbach N, Leibovici Weissman Y, Avni T, Yahav D. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2021-9.
- Zhong H, Zhao XY, Zhang ZL, et al. Evaluation of efficacy and safety of ceftazidime-avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2018;52:443-50.
- Zhang Y, Tao LN, Qu XY, Niu JQ, Ding YH, Zhang SX. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections (CIAIs) and complicated urinary tract infections (CUTIs): A meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Assoc Med Bras* 2018; 64:253-63.

C. Montaldo, et al. – Una strategia innovativa per valutare nuovi antibiotici in tempi di antibiotico-resistenza

31. Ioannidis JP. Meta-research: the art of getting it wrong. *Res Synth Methods* 2010;1:169-84.
32. Ioannidis JP. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q* 2016; 94:485-514.
33. US Food and Drug Administration. Approved drug products: avycaz-avibactam sodium/ceftazidime. 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206494s004lbl.pdf (accessed Sep 29, 2018).
34. European Medicine Agency. Summary of product characteristics— Annex 1—Zavicefta—Avibactam Sodium/Ceftazidime. 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/004027/WC500210234.pdf (accessed Sept 29, 2018).
35. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 391-400.
36. Doshi P, Hur P, Jones M, et al. Informed consent to study purpose in randomized clinical trials of antibiotics, 1991 through 2011. *JAMA Intern Med* 2017;177:1-8.
37. US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information Zemdri (plazomicin). 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210303Orig1s000lbl.pdf (accessed Sept 29, 2018).
38. Theuretzbacher U, Paul M. Developing a new antibiotic for extensively drug-resistant pathogens—the case of plazomicin. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24:1231-33.
39. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: the TANGO I randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:788-99.
40. US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information Vabomere (meropenem and vaborbactam). 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209776lbl.pdf (accessed Sept 29, 2018).
41. Lanini S, Zumla A, Ioannidis JP, et al. Are adaptive randomized trials or non-randomised studies the best way to address the Ebola outbreak in west Africa? *Lancet Infect Dis* 2015;15:738-45.
42. US Food and Drug Administration. Guidance, compliance, & regulatory information. Antibacterial Drug Products: use of non-inferiority studies to support approval. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/antibacterialdrug-products-use-noninferiority-studies-support-approval> (accessed March 1, 2019).
43. European Medicine Agencies. Guideline on the evaluation of medicinal products 5 indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf (accessed March 1, 2019).
44. Chow SC, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials—a review. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:11.
45. DeMets DL, Lan KK. Interim analysis: the alpha spending function approach. *Stat Med* 1994 Jul 15-30;13(13-14):1341-52; discussion 1353-6.
46. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, et al Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Med* 2018;16:29.
47. European Medicines Agency. Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design. 2007 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003616.pdf (accessed Feb 25, 2019).
48. US Food and Drug Administration. Federal drug administration guidance for industry adaptive design clinical trials for drugs and biologics center for drug evaluation and research Rockville. 2018. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm201790.pdf> (accessed Feb 25, 2019).
49. Bothwell LE, Avorn J, Khan NF, Kesselheim AS. Adaptive design clinical trials: a review of the literature and Clinical-Trials.gov. *BMJ Open* 2018;8:018320.
50. Huskins WC, Fowler VG Jr, Evans S. Adaptive designs for clinical trials: application to healthcare epidemiology research. *Clin Infect Dis* 2018; 66:1140-6.