

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Ceftolozano + Tazobactam

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5665005	Zerbaxa	10 unidades / Pó para concentrado para solução para perfusão / 1 g + 0.5 g	*	*	Merck Sharp & Dohme, Ltd.

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 12/09/2018

Data de autorização de utilização: 17/08/2018

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 1.1.2 Medicamentos Anti-infecciosos – Antibacterianos - Cefalosporinas

Código ATC: J01DI Other cephalosporins and penems

Indicações Terapêuticas constantes do RCM:

Zerbaxa é indicado para o tratamento das seguintes infeções em adultos (ver secção 5.1):

- Infeções intra-abdominais complicadas (ver secção 4.4);
- Pielonefrite aguda;
- Infeções complicadas das vias urinárias (ver secção 4.4).

Deverão ser tidas em consideração as normas orientadoras acerca do uso apropriado de agentes antibacterianos.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Sugestivo de valor terapêutico acrescentado comparativamente a piperacilina + tazobactam quando o microorganismo presente é resistente ao tratamento empírico e é sensível a ceftolozano + tazobactam.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Zerbaxa (Ceftolozano + Tazobactam) no arsenal terapêutico, assim como os resultados

do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>Ceftolozano pertence aos antimicrobianos da classe das cefalosporinas. Ceftolozano exerce uma atividade bactericida através da ligação a importantes proteínas de ligação à penicilina (PBPs – penicillin-binding proteins), resultando na inibição da síntese da parede celular bacteriana e subsequente morte celular.</p> <p>Tazobactam é um beta-lactâmico estruturalmente relacionado com as penicilinas. É um inibidor de muitas beta-lactamases de Classe Molecular A, incluindo as enzimas CTX-M, SHV e TEM.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Comparador selecionado</p>	<p>piperacilina + tazobactam</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>O valor terapêutico da associação ceftolozano + tazobactam foi avaliado nos ensaios clínicos de fase III ASPECT-cUTI e ASPECT-cIAI. Existem ainda os resultados do estudo PACTS, que estudou isolados provenientes da prática clínica de diversos países nos quais foi efetuada a avaliação da suscetibilidade dos microrganismos a um conjunto de antibióticos. Os comparadores selecionados para os referidos ensaios multicêntricos internacionais de ceftolozano + tazobactam foram levofloxacina (IVUc) e meropenem (IIAc), respetivamente.</p> <p>No ensaio clínico ASPECT-cIAI, o ceftolozano/tazobactam+metronizadol mostrou não inferioridade comparativamente ao meropenem na resposta clínica, de acordo com o objetivo primário.</p> <p>São bactérias sensíveis ao ceftolozano /tazobactam: Bactérias Gram-negativas (RCM): <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella oxytoca</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Bactérias Gram-positivas: <i>Streptococcus anginosus</i>, <i>Streptococcus constellatus</i>, <i>Streptococcus salivarius</i>.</p> <p>De acordo com os dados para o conjunto de países europeus, a suscetibilidade de <i>E. coli</i> a ceftolozano + tazobactam está próxima de 100% quer nas IVU como nas IIA, sendo cerca de 90% para piperacilina + tazobactam. Quanto a <i>K. pneumoniae</i>, a suscetibilidade a ceftolozano + tazobactam foi menor (cerca de 80% em IVU e 90% em IIA), mas a diferença em pelo menos 10 pontos percentuais face a</p>

piperacilina + tazobactam manteve-se. Esta diferença foi mais acentuada nas taxas para *P. aeruginosa*, cuja suscetibilidade a ceftolozano + tazobactam foi respetivamente de 93% e 94% nas IVU e IIA, comparativamente a 76% e 68% de suscetibilidade a piperacilina + tazobactam. Note-se, no entanto, que os mecanismos de resistência bacteriana são comuns e que ao longo do tempo as resistências irão surgindo.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Comparador: piperacilina + tazobactam Posologia: em conformidade com o RCM.
Tipo de análise	Análise custo-efetividade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar 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.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento;
2. Wagenlehner FM et al. Ceftolozano + Tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015;385:1949-1956;
3. Solomkin J et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infectious Dis* 2015;60:1462-1471;
4. Shortridge, Dee et al. Ceftolozane-tazobactam activity against *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from US hospitals: Report from an antimicrobial surveillance program (PACTS, 2012-2015). *American Society for Microbiology*. 8 May 2017, doi: 10.1128/AAC.00465-17