

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## ZERBAXA (CEFTOLOZANO + TAZOBACTAM)

*Tratamento de pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV)*

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

05/04/2024

---

Zerbaxa (Ceftolozano + Tazobactam)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 01/04/2024

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Ceftolozano + Tazobactam

**Nome do medicamento:** Zerbaxa

**Apresentação:** Embalagem contendo 10 unidades, Pó para concentrado para solução para perfusão, 1 g + 0.5 g, nº 5665005.

**Titular da AIM:** Merck Sharp & Dohme B.V.

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Tratamento das seguintes infeções em doentes adultos: Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV).

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Zerbaxa (Ceftolozano + Tazobactam) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: Tratamento de pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV).

Face a meropenem, o medicamento não demonstrou valor terapêutico acrescentado. No entanto, pode apresentar valor terapêutico acrescentado no tratamento de doentes com pneumonia adquirida no hospital, quando o microorganismo é resistente ao tratamento empírico de primeira linha e é sensível a ceftolozano mais tazobactam, ou quando todas as opções de primeira linha estão contraindicadas.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Zerbaxa (Ceftolozano + Tazobactam), procedeu-se 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

A pneumonia é uma das infeções nosocomiais mais comuns. A sua incidência é mais alta nos doentes submetidos a entubação traqueal. Os agentes causadores de pneumonia nosocomial (PN) mais comuns são: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e, menos frequentemente, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Acinetobacter baumannii*.

De acordo com os dados do último estudo europeu de prevalência de infeção associada a cuidados de saúde (IACS) realizado em 2017, foi estimado que a incidência anual de IACS nos hospitais portugueses seja de 5,9 por cada 100 admissões, correspondendo a cerca de 66.860 casos/ano. No mesmo estudo verificou-se que a pneumonia foi o tipo de infeção mais comum sendo responsável por 21,4% das IACS na Europa. Os agentes mais frequentemente isolados nos doentes com pneumonia nosocomial no estudo de prevalência europeu foram *Enterobacterales* (36%), *Staphylococcus aureus* (20%), *Pseudomonas aeruginosa* (15%).

Em Portugal, de acordo com dados de prevalência de IACS de 2012 a pneumonia foi também o tipo de infeção mais comum sendo responsável por 29% das IACS. De acordo com os dados dos programas de vigilância de infeção nosocomial da DGS, a pneumonia associada a entubação traqueal apresentou nos anos de 2013 a 2017 uma incidência de 6,6 a 8,6 episódios por cada 1000 dias de entubação.

A pneumonia nosocomial, incluindo associada a entubação traqueal, condiciona importante morbidade e mortalidade. A pneumonia nosocomial é uma das principais causas de mortalidade por infeção hospitalar. A sua taxa de mortalidade pode chegar a 30-40%, dependendo do agente e da condição prévia do doente. A pneumonia é também provavelmente a infeção nosocomial com maior impacto em termos de custos de tratamento e aumento de duração de internamento (hospitalar e em cuidados intensivos), calculando-se um acréscimo de 5-7 dias por episódio.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Ceftolozano/tazobactam é uma associação de uma nova cefalosporina de largo espectro e com actividade antipseudomónica, o ceftolozano, com o inibidor de beta-lactamases tazobactam.

Ceftolozano apresenta uma estrutura química similar à ceftazidima, com excepção de modificação numa cadeia lateral que lhe proporciona uma potente actividade antipseudomónica (ceftolozano é actualmente o beta-lactâmico com maior actividade intrínseca contra *Pseudomonas*). Ceftolozano mantém-se activo na presença de beta-lactamases como TEM-1 ou SHV-1 mas não perante beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) ou carbapenemases. A adição de tazobactam amplia a actividade do antibiótico para incluir estirpes produtoras de ESBL e alguns anaeróbios como *Bacteroides*.

Ceftolozano apresenta semi-vida plasmática cerca 2,3 horas e é predominantemente eliminado pelo rim, podendo necessitar de ajuste de dose de acordo com função renal.

O índice PK-PD que melhor se correlaciona com a eficácia in vivo de ceftolozano é a percentagem de tempo de concentração plasmática acima do MIC do microrganismo patogénico (%fT/MIC).

Em relação ao tratamento da pneumonia nosocomial refira-se que o rácio de penetração deste antibiótico entre plasma e fluido revestimento epitelial alveolar (ELF) é cerca de 50% pelo que para obter efeito antibacteriano equivalente nas infeções pulmonares poderá ser necessário duplicar a dose administrada quando comparado por exemplo com as doses aprovadas para tratamento de infeção urinária.

No contexto epidemiológico português atual da infeção nosocomial, ceftolozano/tazobactam poderá ter um papel especialmente importante no tratamento de infeções por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, em particular nos casos de resistência simultânea a carbapenemos, piperacilina/tazobactam e ceftazidima ou cefepime (que corresponde a 15-20% das estirpes em muitos locais). Frequentemente nestas situações a única opção terapêutica disponível é a colistina. Esta última apresenta, contudo, toxicidade significativa, renal e neurológica, que podem impedir o seu uso e, por outro lado, a limitada penetração tecidual a nível pulmonar poderá comprometer a sua eficácia na pneumonia nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

Em geral o tratamento empírico da pneumonia nosocomial é determinado pelo risco de agentes multirresistentes e pela gravidade da doença, devendo estes fatores serem integrados com dados epidemiológicos locais. Após determinada a etiologia da pneumonia (quando tal é possível) a terapêutica antimicrobiana deve ser ajustada de modo a usar-se o antibiótico apropriado, adequado e com menor impacto ecológico.

Habitualmente as opções recomendadas para tratamento de pneumonia nosocomial são: piperacilina/tazobactam, ceftazidima ou cefepime, meropenem. A vancomicina ou linezolid devem ser associados se estiverem presentes fatores de risco para *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA).

#### **Adequação das apresentações à posologia**

Não aplicável

#### **Horizonte temporal**

O tratamento de infeções deste tipo implica em geral não mais de 7 dias de terapêutica, podendo esta ser prolongada até 14 ou 21 dias no caso de existência de complicações (ex. abscesso pulmonar).

#### **Identificação da população e critérios de utilização do medicamento**

Doentes ventilados com pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV).

### **3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação**

Foi avaliado o benefício adicional de ceftolozano + tazobactam na indicação “*para o tratamento de pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV)*”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação de ceftolozano mais tazobactam.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<p>Doentes com pneumonia adquirida no hospital (PAH) associada ao ventilador (PAV)</p> <p>Subpopulação 1</p>	Ceftolozano + tazobactam	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Piperacilina + tazobactam</li> <li>▪ Cefepima (ou ceftazidima)</li> <li>▪ Meropenem</li> </ul>
<p>Doentes com pneumonia adquirida no hospital (PAH) não associada ao ventilador (PAV)</p> <p>Subpopulação 2</p>	Ceftolozano + tazobactam	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Piperacilina + tazobactam</li> <li>▪ Ceftazidima</li> <li>▪ Ceftriaxone</li> </ul>

## Termos de comparação

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Ceftolozano/tazobactam 3 g EV, em perfusão 3 horas, 8/8 h (dose reduzida em caso de clearance creatinina inferior a 50 ml/min)
	Medicamento comparador	Piperacilina/tazobactam 4,5 g EV, em perfusão 4 horas, 6/6 h Cefepima 2 g EV, 8/8 h (perfusão prolongada) Ceftazidima 2 g EV, 8/8 h (perfusão prolongada) Meropenem 2 g EV, 8/8 (perfusão 3 horas)
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medida de resultados*) definidos encontram-se na Tabela 3. Foram classificadas estas *medidas de resultado* por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Resposta clínica favorável	9	Crítico
Erradicação microbiológica	6	Importante
Mortalidade global	9	Crítico
Taxa de suscetibilidade	4	Importante
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves	8	Importante
Descontinuação de tratamento por toxicidade	8	Crítico
Mortalidade associada ao fármaco	9	Crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu um estudo de fase 3 (ASPECT-NP), multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, que comparou administração intravenosa de ceftolozano/tazobactam 3.000 mg (2.000 mg de ceftolozano e 1.000 mg de tazobactam) a cada 8 horas com administração intravenosa de meropenem 1.000 mg a cada 8 horas para o tratamento de doentes adultos com vPAH/PAV.

Foi considerado que o único estudo submetido (ASPECT-NP<sup>2</sup>) era relevante para a presente avaliação.

## Descrição dos estudos avaliados

### Estudo P008MK7625A (ASPECT-NP)<sup>2</sup>

#### *Desenho de estudo*

O estudo P008MK7625A (ASPECT-NP)<sup>2</sup> foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 726 doentes adultos, em ventilação mecânica, com pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem 8 a 14 dias de ceftolozano mais tazobactam (n= 362) ou meropenem (n= 364), e avaliou a taxa de cura clínica.

O desenho do estudo está representado na Tabela 4.

**Tabela 4: Desenho do estudo ASPECT-NP**

Screening	Treatment	EOT	D 14*	TOC	D 28*	LFU
Day -1 to 1	Days 1 to 14	Within 24 hours after last dose of study drug	Day 14	7 to 14 days after the EOT	Day 28	28 to 35 days after the EOT
Assess eligibility Collect LRT specimen Randomize to treatment	Infuse blinded IV study therapy (ceftolozane/tazobactam 3000 mg q8h or meropenem 1000 mg q8h)  Total duration of study drug administration is a minimum of 8 days (24 doses) and up to a maximum of 14 days (42 doses) <sup>b</sup>	Evaluation for assessment of microbiological response, clinical response, and safety	Assess for all-cause mortality	Subjects return to study center for primary assessment of microbiological response, clinical response, and safety	Assess for all-cause mortality	Evaluation for final assessment of clinical response and safety
Abbreviations: D = day; EOT = end-of-therapy visit; IV=intravenous; LFU = late follow-up visit; LRT= lower respiratory tract; mg = milligram; q8h=every 8 hours; TOC = test-of-cure visit. * If TOC visit and LFU visit are not on Day 14 and Day 28, respectively, an assessment of all-cause mortality must be conducted independently. <sup>b</sup> The total number of infusions may increase if a dose adjustment is required based on renal function due to the addition of dummy infusions.						

Fonte: Extraído de referência 2

#### *Critérios de inclusão e exclusão*

O estudo incluiu doentes adultos, com idades igual ou superior a 18 anos, entubados e em ventilação mecânica, com pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador.

Os doentes com pneumonia adquirida no hospital tinham de apresentar nas 24 horas antes da intubação ou nas 48 horas após intubação, aparecimento de tosse de novo ou agravamento de anterior; dispneia, taquipneia ou frequência respiratória superior a 30/minuto; ou hipoxemia (gases de sangue com PaO<sub>2</sub> inferior a 60 mm Hg ou saturação de oxigénio inferior a 90% na oximetria). Os doentes com

pneumonia associada a ventilador tinham de apresentar necessidade de alteração nos parâmetros ventilatórios para melhorar a oxigenação, ou hipoxemia (gases de sangue com PaO<sub>2</sub> inferior a 60 mm Hg ou saturação de oxigénio inferior a 90% na oximetria) com o doente a respirar ar ambiente.

Os doentes tinham ainda de apresentar uma radiografia de tórax nas últimas 24 horas mostrando presença de infiltrado de novo ou progressivo sugestivo de pneumonia bacteriana; apresentar nas últimas 24 horas secreções traqueais purulentas; apresentar febre (temperatura  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ), hipotermia (temperatura  $\leq 35,0^{\circ}\text{C}$ ), leucócitos  $\geq 10.000$  células/mm<sup>3</sup> ou  $\leq 4500$  células/mm<sup>3</sup>, ou  $\geq 15\%$  de neutrófilos imaturos; e ter uma amostra de secreções do trato respiratório para exame bacteriológico.

Foram excluídos os doentes com pneumonia atípica, viral ou fúngica; com traqueobronquite ou pneumonia pós-obstrutiva; com cancro do pulmão primário ou metastático; com derrame pleural requerendo drenagem terapêutica; com insuficiência cardíaca estadio IV NYHA; ou que tivessem recebido antibióticos sistémicos ou inalados para patógenos Gram negativos durante mais de 24 horas, nas últimas 72 horas.

### ***Aleatorização e alocação aos braços de tratamento***

Os doentes foram aleatorizados na relação de 1:1, para ceftolozano mais tazobactam ou meropenem, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi estratificada por diagnóstico (pneumonia adquirida no hospital vs associada a ventilador), e idade (< 65 anos vs  $\geq 65$  anos).

O estudo teve um desenho em dupla ocultação, através do uso de sacos de infusão com mangas opacas.

Devido à falta de medicamentos de estudo em alguns centros, era possível o sistema de resposta web/voz interativa 'forçar' um doente a ser alocado ao próximo número na lista de aleatorização, que correspondia ao tratamento disponível no centro.

### ***Procedimentos***

Os doentes receberam, ao longo de um período de 60 minutos, ceftolozano + tazobactam endovenoso (na dose de 2 gramas de ceftolozano e 1 grama de tazobactam cada 8 horas), ou meropenem endovenoso (na dose de 1 grama cada 8 horas), durante 8 a 14 dias. Adicionalmente, foi administrado empiricamente linezolida (na dose de 600 mg endovenoso cada 12 horas) a todos os doentes até que a

análise bacteriológica das secreções colhidas basalmente excluíssem a presença de *Staphylococcus aureus*. Foi ainda administrado adicionalmente amicacina endovenosa na dose de 15 mg/Kg até às 72 horas, nos centros em que mais de 15% dos isolamentos de *Pseudomonas aeruginosa* eram resistentes ao meropenem. Nos doentes em que os isolamentos de bactérias Gram negativas se mostraram resistentes a ceftolozano-tazobactam e meropenem, os doentes eram retirados do estudo, e recebiam os antibióticos apropriados.

Foram efetuadas culturas quantitativas do trato respiratório inferior nos dias 1, 2, 3, e 8, e, se indicado, no final do tratamento e visita teste-de-cura 7 a 14 dias após o fim do tratamento.

Os sinais e sintomas foram avaliados diariamente durante o tratamento, na visita teste-de-cura, e 28 a 35 dias após o final do tratamento.

### ***Medidas de resultado***

Por exigência das agências regulatórias, o estudo teve duas medidas de resultado primárias: a medida de resultado primária para a FDA (EUA) foi a mortalidade global aos 28 dias; a medida de resultado primária para a EMA (Comunidade Europeia) foi a resposta clínica na visita teste-de-cura.

A principal medida de resultado secundária foi, para a FDA, a resposta clínica na visita teste-de-cura e, para a EMA, a mortalidade global aos 28 dias. Outras medidas de resultado secundárias incluíram a resposta clínica na visita teste-de-cura na população clinicamente avaliável definida como os doentes que receberam a medicação de estudo, aderiram ao protocolo, e tinham disponíveis medidas de resultado na visita teste-de-cura; a resposta clínica na visita de seguimento tardio na população clinicamente avaliável; e as respostas microbiológicas por doente e por patógeno na visita teste-de-cura.

A resposta clínica na visita teste-de-cura foi classificada como cura se se observou resolução dos sinais e sintomas basais de pneumonia nosocomial, na ausência de aparecimento de novos sinais e sintomas e de necessidade de tratamentos adicionais para tratar a pneumonia nosocomial; foi classificada como falência no caso de progressão, recidiva, ou recorrência da pneumonia nosocomial.

A resposta microbiológica na visita teste-de-cura foi classificada como erradicação se a cultura do trato respiratório inferior mostrasse uma redução superior ou igual a 1-log em relação à carga bacteriana

patogénica basal, com um máximo de  $10^4$  CFUs por mL no aspirado endotraqueal, com um máximo de  $10^3$  CFUs por mL no lavado broncoalveolar, e com um máximo de  $10^2$  CFUs por mL no escovado brônquico protegido; e foi classificada como erradicação presumida nos doentes com cura clínica sem amostras de culturas microbiológicas disponíveis.

### ***Análise estatística***

As análises de eficácia (efeito do tratamento na medida de resultado primária e na principal medida de resultado secundária) incluíram a população intenção de tratar (ITT) que incluiu todos os doentes aleatorizados.

O estudo foi desenhado para mostrar não inferioridade em relação ao efeito do tratamento na medida de resultado primária.

Para a FDA, o estudo pretendeu mostrar não inferioridade em relação à mortalidade global no dia 28, com uma margem de não inferioridade de 10%. Estimou-se que seria necessário incluir 726 doentes (363 por braço de tratamento) na população ITT, para o estudo ter um poder de 90%, a um nível de significância de 0,025 (unilateral), assumindo uma taxa de mortalidade de 20% nos dois grupos de tratamento. Foi calculado o intervalo de confiança 95% para as proporções dos grupos de tratamento e para a diferença entre grupos.

Para a EMA, o estudo pretendeu demonstrar não inferioridade em relação à taxa de cura clínica na visita teste-de-cura, com uma margem de não inferioridade de 12,5%. Estimou-se que seria necessário incluir 726 doentes (363 por braço de tratamento) na população ITT, para o estudo ter um poder de 85,3%, a um nível de significância de 0,025 (unilateral), assumindo uma taxa de cura de 58,4% nos dois grupos de tratamento. Foi calculado o intervalo de confiança 97,5% para as proporções dos grupos de tratamento e para a diferença entre grupos.

Foi usada uma abordagem de testes sequencial para controlar o erro de tipo I em 5%. Para a FDA, ceftolozano mais tazobactam era não inferior a meropenem em relação à medida de resultado primária (mortalidade global no dia 28) se o limite inferior do intervalo de confiança da diferença entre tratamentos (meropenem menos ceftolozano mais tazobactam) não cruzasse os -10%, e para a medida de resultado secundária principal (resposta clínica na visita teste-de-cura) se o limite inferior do intervalo de confiança da diferença entre tratamentos (meropenem menos ceftolozano mais

tazobactam) não cruzasse os -12,5%. Para a EMA, usaram-se as mesmas definições, mas invertendo a ordem das duas medidas de resultado anteriores.

## Resultados

Duzentos e sessenta e três centros de 34 países (Portugal participou com 1 centro e 1 doente) participaram no estudo, tendo incluído doentes entre 16 de janeiro de 2015 e 6 de junho de 2018.

### Fluxo de doentes

O estudo ASPECT-NP incluiu 726 doentes, dos quais 362 alocados a ceftolozano mais tazobactam, e 364 alocados a meropenem. Do total, 98/362 doentes (27,1%) no grupo ceftolozane mais tazobactam, e 88/364 doentes (24,2%) no grupo meropenem interromperam precocemente o tratamento, a maioria por apresentarem, no basal, patógenos resistentes ao tratamento (12,9%), desenvolverem falência renal (41,9%), ou apresentarem efeito terapêutico insuficiente (20,4%). Mais doentes no grupo ceftolozano mais tazobactam descontinuaram tratamento por resposta insuficiente (23,5% vs 17,0%). Mais doentes no grupo meropenem desenvolveram falência renal (47,7% vs 36,7%) sugerindo que esta população poderia apresentar doença mais grave.

Estes dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Fluxo de doentes

	Ceftolozane/Tazobactam (N=362)	Meropenem (N=364)	Total (N=726)
Number of Subjects Randomized but Did Not Receive Study Drug [1]	1 (0.3)	5 (1.4)	6 (0.8)
Number of Subjects Completing Study Drug [1]	263 (72.7)	271 (74.5)	534 (73.6)
Number of Subjects Prematurely Discontinuing Study Drug, N1 [1]	98 (27.1)	88 (24.2)	186 (25.6)
Reasons for Premature Discontinuation of Study Drug [2]			
All baseline LRT pathogens resistant to both study drugs	13 (13.3)	11 (12.5)	24 (12.9)
Gram-negative adjunctive therapy continued/started beyond 72 h or study treatment regimen changed	4 (4.1)	2 (2.3)	6 (3.2)
Investigator decision based on no growth or only S. aureus isolated on baseline LRT culture	4 (4.1)	4 (4.5)	8 (4.3)
Development of ESRD (CLCR <15 mL/min, oliguria [ $\leq$ 20 mL/h urine output over 24 hours], or requirement for dialysis or hemofiltration)	3 (3.1)	0	3 (1.6)
Adverse event	36 (36.7)	42 (47.7)	78 (41.9)
Suspected or confirmed pregnancy or nursing	0	0	0
Insufficient therapeutic effect	23 (23.5)	15 (17.0)	38 (20.4)
Lost to follow-up	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Withdrawal by subject	2 (2.0)	1 (1.1)	3 (1.6)
Investigator decision	8 (8.2)	7 (8.0)	15 (8.1)
Protocol deviation	2 (2.0)	1 (1.1)	3 (1.6)
Other	2 (2.0)	5 (5.7)	7 (3.8)
Number of Subjects Completing Study [1]	245 (67.7)	250 (68.7)	495 (68.2)
Number of Subjects Prematurely Withdrawing from Study, N2 [1]	117 (32.3)	114 (31.3)	231 (31.8)
Reasons for Premature Withdrawal from Study [3]			
Lost to Follow Up	7 (6.0)	4 (3.5)	11 (4.8)
Adverse Event	107 (91.5)	99 (86.8)	206 (89.2)
Protocol Deviation	0	4 (3.5)	4 (1.7)
Withdrawal by Subject, Decline Follow up	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.7)
Investigator Decision	0	2 (1.8)	2 (0.9)
Other	2 (1.7)	2 (1.8)	4 (1.7)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in ITT population. N1=Number of subjects prematurely discontinuing study drug in ITT population. N2=Number of subjects prematurely withdrawing from study in ITT population. ESRD: end stage renal disease. Premature discontinuation or withdrawal due to adverse event includes death.  
 [1] Percents are calculated as 100 x (n/N).  
 [2] Percents are calculated as 100 x (n/N1).  
 [3] Percents are calculated as 100 x (n/N2).

Fonte: Extraído de referência 2

### ***Características basais dos doentes***

Os doentes tinham em média 60 anos, 71,2% eram do sexo masculino, 82,8% de raça branca, com um IMC médio de 27,7 Kg/m<sup>2</sup>, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Do total, 28,5% apresentava pneumonia associada a ventilador, e, 71,5% pneumonia adquirida no hospital, a pontuação mediana APACHE II era 17,0, 16,0% apresentavam insuficiência cardíaca congestiva, 12,0% apresentava DPOC, 11,7% tinha derrame pleural, e estavam hospitalizados em média há 10,4 dias, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento. Os doentes alocados a ceftolozano mais tazobactam apresentavam maior proporção de diabetes (24,3% vs 19,0%), e estavam há mais tempo em ventilação mecânica (10,3 vs 7,0 dias).

Foi isolado um microorganismo Gram negativo em 97,7% dos doentes, sendo *Pseudomonas aeruginosa* em 25,0%, e Enterobacteriaceae em 74,4%, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

### ***Eficácia***

#### ***Mortalidade global no dia 28***

Na população ITT, morreram 87/362 doentes (24,0%; IC95% 18,8 a 27,4) no grupo ceftolozano mais tazobactam, e 92/364 doentes (25,3%; IC95% 20,0 a 28,4) no grupo meropenem (diferença: 1,1%; IC95% -5,1 a 7,4).

Na população com pneumonia associada ao ventilador, morreram 63/263 doentes (24,0%; IC95% 19,2 a 29,5) no grupo ceftolozano mais tazobactam, e 52/256 doentes (20,3%; IC95% 15,8 a 25,7) no grupo meropenem (diferença: -3,6%; IC95% -10,7 a 3,5).

Na população com pneumonia adquirida no hospital, morreram 24/99 doentes (24,2%; IC95% 16,9 a 33,5) no grupo ceftolozano mais tazobactam, e 40/108 doentes (37,0%; IC95% 28,5 a 46,4) no grupo meropenem (diferença: 12,8%; IC95% 0,18 a 24,8).

### ***Cura clínica na visita teste-de-cura***

Na população ITT, observou-se cura clínica em 197/362 doentes (54,4%; IC95% 49,5 a 59,6) no grupo ceftolozano mais tazobactam, e 194/364 doentes (53,3%; IC95% 48,4 a 58,5) no grupo meropenem (diferença: 1,1%; IC95% -6,2 a 8,3).

Na população com pneumonia associada ao ventilador, observou-se cura clínica em 147/263 doentes (55,9%; IC95% 49,9 a 61,8) no grupo ceftolozano mais tazobactam, e 146/256 doentes (57,0%; IC95% 50,9 a 63,0) no grupo meropenem (diferença: -1,1%; IC95% -9,6 a 7,4).

Na população com pneumonia adquirida no hospital, observou-se cura clínica em 50/99 doentes (50,5%; IC95% 40,8 a 60,2) no grupo ceftolozano mais tazobactam, e 48/108 doentes (44,4%; IC95% 35,4 a 53,9) no grupo meropenem (diferença: 6,1%; IC95% -7,4 a 19,3).

### ***Taxa de erradicação microbiológica na visita teste-de-cura***

A taxa de erradicação microbiológica foi uma análise exploratória. Na população ITT, observou-se erradicação microbiológica em 193/264 doentes (73,1%) no grupo ceftolozano mais tazobactam, e em 168/247 doentes (53,3%) no grupo meropenem (diferença: 4,5%; IC95% -3,4 a 12,5).

### ***Segurança***

Observaram-se eventos adversos em 310/361 doentes (86%) no grupo ceftolozano mais tazobactam, e em 299/359 doentes (83%) no grupo meropenem.

Observaram-se eventos adversos graves em 152/361 doentes (42%) no grupo ceftolozano mais tazobactam, e em 129/359 doentes (36%) no grupo meropenem.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 37/361 doentes (10%) no grupo ceftolozano mais tazobactam, e em 42/359 doentes (12%) no grupo meropenem.

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: *Eventos adversos mais frequentes*

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Malignant peritoneal neoplasm	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Nervous system disorders	24 (6.6)	19 (5.3)	43 (6.0)
Amyotrophic lateral sclerosis	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Apallic syndrome	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Brain injury	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Brain midline shift	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (0.7)
Brain oedema	8 (2.2)	8 (2.2)	16 (2.2)
Cerebellar haemorrhage	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Cerebral haemorrhage	5 (1.4)	0	5 (0.7)
Cerebral ischaemia	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Cerebrovascular accident	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Haemorrhage intracranial	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Haemorrhagic stroke	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.6)
Intraventricular haemorrhage	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Ischaemic stroke	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Neurological decompensation	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Spinal cord oedema	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Wernicke's encephalopathy	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Renal and urinary disorders	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Renal failure acute	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (4.2)	14 (3.9)	29 (4.0)
Acute pulmonary oedema	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Acute respiratory distress syndrome	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Acute respiratory failure	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Chronic respiratory failure	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Pneumonia aspiration	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Pulmonary embolism	4 (1.1)	4 (1.1)	8 (1.1)
Respiratory arrest	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Respiratory distress	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Respiratory failure	6 (1.7)	4 (1.1)	10 (1.4)
Vascular disorders	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (0.8)
Hypovolaemic shock	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
Neurogenic shock	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Shock haemorrhagic	0	1 (0.3)	1 (0.1)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in Safety population. Percents are calculated as 100 x (n/N).  
Adverse events are coded using MedDRA version 17.0. For each system organ class and preferred term, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in the system organ class or preferred term.

Fonte: Extraído de referência 2

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de ceftolozano mais tazobactam foi depois analisado para cada medida de resultado.

Ceftolozano mais tazobactam mostrou não-inferioridade em comparação com meropenem em relação a mortalidade global, taxa de cura clínica, e taxa de erradicação microbiológica, e não mostrou diferenças significativas em relação a eventos adversos, e descontinuação de tratamento por eventos adversos. Ceftolozano mais tazobactam esteve associado a maior número de eventos adversos graves (42% vs 36%).

## 7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

Assim, foi apenas avaliado o risco de viés desse estudo que se encontra na Tabela 7. O risco de viés foi considerado baixo.

**Tabela 7: Risco de viés a nível dos estudos individuais**

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de <i>outcome</i> incompletos	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Outros
ASPECT-NP	Não claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés;

A certeza da evidência foi classificada como moderada para todas as medidas de resultado, devido a comparação indireta (Tabela 8). A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Isto significa que que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

**Tabela 8 - Avaliação da certeza de resultados**

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Resposta clínica favorável	Não claro Δ	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	NA	moderada	1
Erradicação microbiológica	Não claro Δ	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	NA	moderada	1
Mortalidade global	Não claro Δ	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	NA	moderada	1
Taxa de suscetibilidade	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	NA		0
Eventos adversos	Não claro Δ	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	NA	moderada	1
Eventos adversos graves	Não claro Δ	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	NA	moderada	1
Descontinuação de tratamento por toxicidade	Não claro Δ	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	NA	moderada	1
Mortalidade associada ao fármaco	Não claro Δ	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	NA	moderada	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

\* O estudo ASPECT-NP incluiu uma população 'mista' (subpopulação 1 e 2); Δ Devido falta de medicamentos de estudo em alguns centros, foi possível o sistema de resposta web/voz interativa 'forçar' um doente a ser alocado ao próximo número na lista de aleatorização, que correspondia ao tratamento disponível no centro, quebrando assim a aleatorização

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de ceftolozano + tazobactam na indicação “*para o tratamento de pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV)*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ceftolozano mais tazobactam em duas subpopulações: 1- doentes com pneumonia adquirida no hospital associada ao ventilador (subpopulação 1), em que a intervenção era ceftolozano mais tazobactam, e os comparadores eram piperacilina + tazobactam, cefepime (ou ceftazidima), e meropenem; 2- doentes com pneumonia adquirida no hospital não associada ao ventilador (subpopulação 2), em que a intervenção era ceftolozano mais tazobactam, e os comparadores eram piperacilina + tazobactam, ceftazidima, e ceftriaxone.

Foi considerado que o único estudo submetido (ASPECT-NP<sup>2</sup>) era relevante para a presente avaliação, uma vez que permitia comparar a intervenção de interesse com um dos comparadores definidos para a subpopulação 1.

O estudo P008MK7625A (ASPECT-NP)<sup>2</sup> foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 726 doentes adultos, em ventilação mecânica, com pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem 8 a 14 dias de ceftolozam mais tazobactam (n= 362) ou meropenem (n= 364), e avaliou a taxa de cura clínica.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades igual ou superior a 18 anos, entubados e em ventilação mecânica, com pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador. Do total, 28,5% apresentava pneumonia associada a ventilador, e 71,5% pneumonia adquirida no hospital. Assim, o estudo ASPECT-NP incluiu uma população ‘mista’ (subpopulação 1 e 2) que dificulta a interpretação dos resultados. Foi discutido este assunto e concluiu-se que a população incluída no estudo ASPECT-NP era razoavelmente representativa da população com pneumonia associada a ventilador, e que não era expectável que o efeito do tratamento diferisse na população ventilada, com pneumonia adquirida no hospital, pelo que considerou que os resultados do estudo ASPECT-NP eram representativos dos resultados do efeito do tratamento nas duas subpopulações definidas na matriz de avaliação.

O estudo mostrou que ceftolozano mais tazobactam é não-inferior em comparação com meropenem em relação a mortalidade global, taxa de cura clínica, e taxa de erradicação microbiológica (os intervalos

de confiança não mostram a existência de superioridade), e não mostrou diferenças significativas em relação a eventos adversos, e descontinuação de tratamento por eventos adversos. Ceftolozano mais tazobactam esteve associado a maior número de eventos adversos graves (42% vs 36%).

Devido a falta de medicamentos de estudo em alguns centros, foi possível o sistema de resposta web/voz interativa 'forçar' um doente a ser alocado ao próximo número na lista de aleatorização, que correspondia ao tratamento disponível no centro. Este procedimento, se por um lado permitiu manter a ocultação, por outro quebrou a aleatorização e pode ter enviesado os resultados. Não é reportada a frequência deste acontecimento.

O estudo ASPECT-NP apresenta algumas limitações em relação à validade externa: os doentes com neutropenia, imunocomprometidos, não ventilados, ou com falência renal foram excluídos do estudo ASPECT-NP pelo que o benefício adicional de ceftolozano mais tazobactam nestas populações é desconhecido. Contudo, concluiu-se que não é expectável que a resposta ao tratamento seja diferente nestas subpopulações.

Foi administrado empiricamente linezolida (na dose de 600 mg endovenoso cada 12 horas) a todos os doentes até que a análise bacteriológica das secreções colhidas basalmente excluíssem a presença de *Staphylococcus aureus*. Foi discutida esta questão e considerou-se que este procedimento era aceitável. Adicionalmente, foi ainda administrado amicacina endovenosa na dose de 15 mg/Kg até às 72 horas, nos centros em que mais de 15% dos isolamentos de *Pseudomonas aeruginosa* eram resistentes ao meropenem. Foi considerado que não era claro o motivo pelo qual foi definido este limiar (15%), mas considerou que não era provável que este procedimento tivesse influenciado os resultados.

Concluiu-se que na população com pneumonia adquirida no hospital, ceftolozano mais tazobactam não demonstrou benefício adicional em relação a meropenem. Contudo, a associação ceftolozano + tazobactam pode apresentar benefício adicional no tratamento de doentes com pneumonia adquirida no hospital quando o microorganismo é resistente ao tratamento empírico de primeira linha e é sensível a ceftolozano + tazobactam, ou quando todas as opções de primeira linha estão contraindicadas.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de ceftolozano + tazobactam na indicação “*para o tratamento de pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV)*”.

Concluiu-se que, na população com pneumonia adquirida no hospital, ceftolozano mais tazobactam não demonstrou valor terapêutico acrescentado em relação a meropenem. Contudo, a associação ceftolozano mais tazobactam pode apresentar valor terapêutico acrescentado no tratamento de doentes com pneumonia adquirida no hospital quando o microorganismo é resistente ao tratamento empírico de primeira linha e é sensível a ceftolozano mais tazobactam, ou quando todas as opções de primeira linha estão contraindicadas.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 726 doentes adultos, em ventilação mecânica, com pneumonia adquirida no hospital ou associada a ventilador, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem 8 a 14 dias de ceftolozam mais tazobactam (n= 362) ou meropenem (n= 364), mostrou que ceftolozano mais tazobactam é não-inferior em comparação com meropenem em relação a mortalidade global, taxa de cura clínica, e taxa de erradicação microbiológica (os intervalos de confiança não mostram a existência de superioridade).

## 10. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Zerbaxa (ceftolozam+ tazobactam), e com base nos resultados de custo-efetividade incremental e na 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

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Ceftolozano+tazobactam). INFARMED IP. 29 de Dezembro de 2021.

Clinical Study Report (P008MK7625A) – A prospective, randomized, double-blind, multicenter, phase 3 study to assess the safety and efficacy of intravenous ceftolozane/tazobactam compared with meropenem in adult patients with ventilated nosocomial pneumonia. 17 October 2018.