

*Scheda di valutazione del farmaco*



**Ceftolozano  
+  
tazobactam**

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco  
della Regione Emilia-Romagna**

**Doc PTR n. 295**

*Gennaio 2017  
Recepito con determina n. 2560 del 23/02/2017*

**Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali**

## Ceftolozano + tazobactam

<b>Indicazioni registrate</b>	<p>è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni <b>negli adulti</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infezioni intra-addominali complicate;</li> <li>- Pielonefrite acuta;</li> <li>- Infezioni complicate del tratto urinario.</li> </ul> <p>Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.</p>
<b>Posologia</b>	<p>Dose per via endovenosa di ceftolozano+tazobactam per tipo di infezione in pazienti con clearance della creatinina &gt;50 ml/min:</p> <p>Infezione intra-addominale complicata (in ass. a metronidazolo se si sospetta la presenza di patogeni anaerobi): 1 g ogni 8 ore, durata 4-14 gg</p> <p>Infez. complicata del tratto urinario/Pielonefrite: 1 g ogni 8 ore, durata 7 gg.</p> <p>E' prevista una riduzione di dose per clearance della creatinina ≤ 50 ml/min</p>
<b>ATC</b>	J01DI54
<b>Classe di rimborsabilità e regime di fornitura</b>	<p>H OSP Scheda di prescrizione AIFA cartacea.</p> <p>Prescrizione riservata a infettivologo, in sua assenza da specialista con competenza infettivologica da CIO</p>
<b>Procedura registrazione</b>	Centralizzata EMA
<b>Confezioni disponibili e prezzo</b>	<p>Confezione 10 flaconi: prezzo ex-factory : 916,70 euro (-5%,-5%): 827,33 euro. Tetto di spesa complessivo sul prezzo ex factory: 16 mln/24 mesi a partire dalla data di commercializzazione del farmaco in classe di rimborsabilità.</p>

### Decisione della Commissione

La CRF inserisce in Prontuario Terapeutico Regionale l'associazione ceftolozano + tazobactam con scheda di valutazione e scheda regionale per la prescrizione (Doc PTR N.296), riservata all'infettivologo o specialisti con competenza infettivologica da CIO per le seguenti indicazioni:

- infezioni complicate del tratto urinario e pielonefriti acute sostenute da batteri gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea. In tali indicazioni, come prevede la scheda di prescrizione, il farmaco dovrà essere utilizzato sulla base di un isolamento batterico con antibiogramma che ne attesti l'efficacia in vitro.
- infezioni addominali complicate la cui etiologia documentata o sospetta è dovuta a batteri gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea. In tale caso il farmaco può trovare indicazione, in alternativa ai carbapenemi, in pazienti con fattori di rischio per la presenza di enterobatteri produttori di ESBL.

Nell'ambito di tali indicazioni tuttavia, va considerata la scelta del regime terapeutico che presenti il miglior rapporto costo/opportunità.

La CRF, inoltre, chiede alle commissioni di Area Vasta di monitorare l'uso di questo farmaco e darne riscontro semestrale dell'impiego nel setting ospedaliero.

### Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

#### Contesto clinico

Le infezioni complicate delle vie urinarie (cUTI) sono caratterizzate dalla presenza di fattori che predispongono ad infezioni persistenti o ricorrenti, sono causa frequente di ospedalizzazione e complicazioni. Pielonefrite, è un tipo di cUTI, è una infezione di uno o entrambi i reni che si può verificare in pazienti con o sen-

za anomalie funzionali o anatomiche delle vie urinarie.

I batteri Gram – costituiscono dal 60 all'80% delle UTI complicate e nosocomiali, i batteri uropatogeni sono E.Coli, Kelbsiella spp, Pseudomonas spp, proteus spp, Enterobacter spp e Citrobacter spp., la maggior parte dei quali evidenzia fenomeni di resistenza multipla ai farmaci, da qui la necessità di sviluppare nuovi antibatterici.

Le infezioni intra-addominali complicate (cIAI) includono un ampio spettro di condizioni patologiche, che vanno dalle appendiciti non complicate alle peritoniti, sia localizzate (ascessi intra-addominali) o diffuse. La contaminazione del peritoneo può causare una perforazione spontanea (appendicite, ulcera perforata o diverticolite), intervento chirurgico o trauma.

Un trattamento efficace consiste in una combinazione di diagnosi precoce, intervento chirurgico appropriato e una terapia antibiotica empirica, ad ampio spettro.

I patogeni comunemente responsabili nelle cIAI sono E.Coli, Enterobacteriaceae (es. proteus, Klebsiella spp), Pseudomonas Aeruginosae e Bacteroides Fragilis. E' in aumento l'espressione di batteri ESBLs e ceppi resistenti di P.Aeruginosae.

### **Profilo farmacocinetico di ceftolozano + tazobactam**

Il legame di ceftolozano e tazobactam alle proteine plasmatiche umane è basso (all'incirca dal 16% al 21% e 30% rispettivamente).

Ceftolozano viene eliminato nelle urine sotto forma di sostanza progenitrice immo modificata e non sembra pertanto essere metabolizzato in misura apprezzabile. L'anello beta-lattamico di tazobactam viene idrolizzato per formare il metabolita M1 di tazobactam, inattivo dal punto di vista farmacologico. Ceftolozano, tazobactam e il metabolita M1 di tazobactam vengono eliminati per via renale. L'emivita di eliminazione terminale media di ceftolozano e tazobactam in adulti sani con funzionalità renale nella norma è rispettivamente di circa 3 ore e 1 ora.

### **Meccanismo d'azione/Spettro di attività microbiologica**

Il meccanismo d'azione del ceftolozano è il medesimo degli altri antibatterici beta lattamici, l'inibizione della transpeptidazione della biosintesi della parete del peptidoglicano, tramite l'inibizione delle PBPs.

Lo spettro di attività del ceftolozano include enterobatteri, batteri non fermentati, organismi Gram - difficili, alcuni streptococchi e alcuni anaerobi selezionati.

Ceftolozano da solo è stabile in presenza dei beta lattamici che generalmente non idrolizzano le cefalosporine (come TEM-1), ma è prontamente idrolizzato da un'ampia varietà di ESBLs e da enzimi AmpC prodotti da alcuni tipi di Enterobacteriaceae spp.

Tuttavia, è relativamente stabile in presenza di

enzimi AmpC di Pseudomonas, non è affetto dalla perdita di OprD ed è uno scarso substrato per le pompe di efflusso di Pseudomonas, configurandosi come un utile agente per alcuni ceppi MDR di P. Aeruginosa.

Il tazobactam non ha una attività antibatterica diretta, inibisce una varietà di beta lattamasi cromosomiche e mediate da plasmidi di classe A e classe C.

L'efficacia è stata dimostrata in studi clinici nei confronti dei patogeni elencati sotto ogni indicazione risultati sensibili a ceftolozano + tazobactam in vitro:

- Infezioni intra-addominali complicate. Batteri Gram-negativi: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Batteri Gram-positivi, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, Streptococcus salivarius.
- Infezioni complicate del tratto urinario, inclusa la pielonefrite.

Batteri Gram-negativi: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis.

Non è stata stabilita l'efficacia clinica nei confronti dei seguenti patogeni, anche se gli studi in vitro suggerirebbero una sensibilità in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti: Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes, Morganella morganii, Proteus vulgaris, Serratia liquefaciens, Serratia marcescens

I dati in vitro indicano che le specie seguenti non sono sensibili a ceftolozano/tazobactam: Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium.

### **Prove di efficacia**

Le prove di efficacia derivano da due RCT: ASPECT cUTI, nelle infezioni complicate delle vie urinarie, incluse le pielonefriti e ASPECT CIAI, nelle infezioni intra-addominali complicate.

### **Studi registrativi:**

- **ASPECT cUTI (tabella 1)**

Sono due RCT per un totale di 1.083 pazienti, randomizzati, in doppio cieco, double dummy, multicentrici con analisi dei dati combinata. Il disegno è di non inferiorità, con un margine del 10%, di confronto tra ceftolozano+tazobactam (1,5 g ev ogni 8 h) e levofloxacina (750 mg ev/die) in un rapporto 1.1. Se la non inferiorità veniva raggiunta, era prevista la valutazione di superiorità.

Le popolazioni in studio erano la: mMITT, inte-

sa come tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco, con la crescita di 1 o 2 uropatogeni di almeno  $10^5$  unità formanti le colonie/ml in una urinocoltura.

Mentre la popolazione PP era la mMITT che aderiva al protocollo e esiti interpretabili alla visita TOC (Test of Cure, 5-9 giorni dopo l'ultima dose del farmaco).

La popolazione mMITT al baseline aveva: età media: 49 aa (per il 75% dei casi sotto i 65 aa), maschi: 26,4-25,6%, pielonefrite: 82,4-81,6%, cLUTI: 17,6-18,4%, batteriemia: 7,3-8,2%, diabete: 10%. Il 34% ha una compromissione renale lieve o moderata.

Il 97% aveva una infezione monomicrobica: preval. E. Coli 78,6% (altri: Klebsiella Pneumoniae 7,3%, Proteus mirabilis: 3%, Pseudomonas Aeruginosa: 2,9%. Il 26,5% della pop mMITT ha batteri resistenti alla levofloxacina e 14,8% Enterobacteriaceae ESBL produttori. Mentre i test di suscettibilità ai farmaci hanno evidenziato: 2,7% dei batteri Gram- resistenti a ceftolozano+tazobactam e 26,7% a levofloxacina.

L'esito primario era la differenza nei tassi di «Composite cure» (esito combinato di guarigione clinica e eradicazione microbiologica) alla visita TOC nella popolazione mMITT.

Tra gli esiti secondari principali c'era: composite cure analisi PP, guarigione clinica, eradicazione microbiologica, ed analisi per sottogruppi (diagnosi primaria, età, presenza di batteriemia al baseline, suscettibilità alla levofloxacina e ceftolozano+tazobactam, presenza di patogeni ESBL produttori).

La durata del trattamento era di 7 giorni e la valutazione degli esiti era prevista alla visita TOC.

### Risultati (tabella 1a)

Ceftolozano+tazobactam ha dimostrato la non inferiorità e anche la superiorità verso levofloxacina per l'esito composite cure nella popolazione mMITT (esito primario) e per protocollo (esito secondario) e anche per l'esito secondario "eradicazione microbiologica" in entrambe le popolazioni (mMITT e PP). Per l'esito secondario, guarigione clinica, è stata dimostrata la non inferiorità, ma non la superiorità.

L'analisi per sottogruppi mostra che l'esito "composite cure" alla visita TOC era significativamente più alto tra i pazienti con 65 anni o più, quelli con infezioni complicate delle vie urinarie e quelli con batteri uropatogeni resistenti alla levofloxacina o produttori di ESBL.

Per quanto riguarda l'esito "eradicazione microbiologica" nella popolazione PP, ceftolozano+tazobactam era numericamente superiore per: E.Coli (ESBL produttori o CTX M 14/15),

K.Pneumoniae (ESBL produttori o CTX M 15), Proteus mirabilis e Pseudomonas aeruginosa, anche se queste analisi presentano il limite di riguardare un numero esiguo di casi.

### Studi registrativi:

- **ASPECT CIAI (tabella 2)**

Sono due RCT per un totale di 993 pazienti, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici con analisi dei dati combinata. Il disegno è di non inferiorità, con un margine del 10%, di confronto tra ceftolozano+tazobactam più metronidazolo (1,5 g ev e 500 mg/ev ogni 8 h ) e meropenem (1 g ev ogni 8 h) in un rapporto 1.1.

Le popolazioni in studio erano la MITT, tutti i pazienti randomizzati con almeno 1 batterio patogeno isolato, indipendentemente dalla suscettibilità al farmaco e la popolazione ME, intesa come il gruppo di pazienti valutati clinicamente (CE) con almeno 1 batterio patogeno al baseline sensibile al farmaco in studio.

La popolazione MITT al baseline aveva: 51 aa (1/5 dei pz  $\geq$  65 aa), non gravi (APACHE <10), lieve compromissione renale: 25,2-26,1%, con origine dell'infezione: appendicite (46-49,2%), vie biliari-colecisti: 18,8-16,5%; con la diagnosi più frequente di: perforazione o ascesso dell'appendicite (45-48,7%), colecisti con rottura, perforazione, o progressione dell'infezione: 18,5-16,5%; presenza di ascessi: 56,3-57,6%; di tipo multiplo: 15,1-13,3%. Nel 86,6-81,5% dei casi era presente peritonite.

Per quanto riguarda i patogeni isolati (MITT) erano: E.Coli (65,1%), Klebsiella Pneumoniae (9,4%) e P. Aeruginosa (8,9%), Enterobacteriaceae ESBL: 7,2%. La maggior parte erano infezioni polimicrobiche (66,1-69,1%).

L'esito primario era la guarigione clinica alla TOC (24-32 giorni dopo l'inizio del trattamento) nella popolazione MITT, mentre tra gli esiti secondari vi erano: guarigione clinica alla TOC nella popolazione ME, esiti microbiologici e sicurezza.

La durata della terapia andava dai 4 ai 10 giorni, il trattamento poteva continuare fino a 14 giorni nei pazienti che avevano uno dei seguenti sintomi: ascessi multipli, peritonite diffusa non correlata all'appendicite, fallimento o precedente terapia antimicrobica, infezioni acquisite in ospedale (la durata media nello studio anche in questi casi era inferiore ai 10 giorni).

### Risultati (tabella 2a)

Ceftolozano+tazobactam più metronidazolo è risultato non inferiore rispetto a meropenem nell'esito primario, guarigione clinica nella popolazione MITT: 83% verso 87,3%; con una differenza pesata di -4,2%, (IC: -8,91-0,54), con un

risultato più favorevole per l'esito secondario valutato nella popolazione ME, che aveva previsto l'esclusione dei batteri resistenti (94,2% vs 94,7%, con una diff. pesata di -1,0%, IC: -4,52-2,59). La percentuale di fallimento era simile tra i due gruppi (8,2%) e consisteva in casi di infezioni persistenti che richiedono un intervento aggiuntivo, altre dosi di farmaco, infezioni post-chirurgiche e morte. Nei pazienti con Enterobacteriaceae produttori di ESBL, i tassi di guarigione clinica erano: 95,8% per l'associazione di farmaci in studio e 88,5% per meropenem e nel sottogruppo di pazienti con ESBLs CTX-M-14/15 erano 100% vs 72,7%. La numerosità dei casi in queste analisi era esigua e non era prevista una analisi statistica.

L'analisi per sottogruppi ha evidenziato che beneficiavano maggiormente del trattamento con ceftolozano+tazobactam e metronidazolo i pazienti giovani (<65 anni), con un APACHE score <10, con diagnosi di appendicite e senza ascessi multipli.

### **Dati complessivi di sicurezza**

Nello studio ASPECT cUTI gli eventi avversi, perlopiù mal di testa e legati all'apparato gastrointestinale, si sono verificati nel 34,7% (185/533) nel gruppo ceftolozano+tazobactam verso 34,4% (184/535) per levofloxacina.

Per quanto riguarda gli eventi gravi, si sono verificati nel 2,8% dei pazienti trattati con ceftolozano+tazobactam e 3,4% nel gruppo levofloxacina. Non è stata eseguita una analisi statistica dei risultati. Sono segnalati due casi gravi di infezioni da Clostridium difficile, correlati al trattamento, nel gruppo ceftolozano+tazobactam.

Anche nello studio ASPECT cIAI si è verificata una maggiore incidenza di diarrea e nausea, insonnia e mal di testa e non era prevista una analisi statistica dei risultati. Gli eventi avversi gravi si sono verificati nell'8,1% dei pazienti nel gruppo ceftolozano+tazobactam vs 7,2% nel gruppo meropenem. Tra gli eventi gravi correlati al trattamento, si è verificato un caso di infezioni da Clostridium difficile per gruppo.

### **Commenti alle prove di efficacia**

Il farmaco ha mostrato in vitro e in vivo, negli studi registrativi, una attività elevata nei confronti di enterobatteri produttori di ESBL e ha mostrato in vitro una elevata attività nei confronti di Pseudomonas Aeruginosa.

Una prima considerazione è la scelta di un comparatore come la levofloxacina nelle infezioni delle vie urinarie. Il farmaco è stato studiato in una popolazione prevalentemente costituita da pazienti provenienti dall'Europa, soprattutto quella orientale, con una prevedibile elevata resistenza di base ai fluorochinoloni. Lo studio

ha raggiunto la non inferiorità e si è anche dimostrato superiore a levofloxacina nel trattamento di infezioni complicate delle vie urinarie, soprattutto nella popolazione (circa un quarto di quella totale) che presentava una resistenza di base dei microorganismi alla levofloxacina. Sotto questo aspetto, anche se nella pooled analysis dei due studi registrativi la percentuale di isolati risultati sensibili al ceftolozano/tazobactam è superiore (con break point EUCAST) a quella della piperacillina/tazobactam, lo studio avrebbe dovuto utilizzare come comparatore la piperacillina/tazobactam.

Per quanto riguarda le infezioni complicate intra addominali, la popolazione studiata è costituita prevalentemente da pazienti con appendicite e infezioni delle vie biliari. L'associazione di ceftolozano+tazobactam e metronidazolo è risultata non inferiore a meropenem, tuttavia la popolazione oggetto dello studio non è quella in cui il meropenem avrebbe una indicazione di prima scelta nel trattamento empirico. Ceftolozano+tazobactam si pone quindi come trattamento empirico (in considerazione della relativa frequenza di dati microbiologici) in alternativa ai carbapenemi in regimi carbapenem-sparing, in quei pazienti con fattori di rischio per la presenza di enterobatteri produttori ESBL o per la presenza di Pseudomonas Aeruginosa.

### **Costo della terapia**

Il costo di una terapia di 7 giorni per l'indicazione nelle cUTI/pielonefriti è di 1.426,72 euro.

Per quanto riguarda invece l'indicazione nelle cIAI si va da: 843,6 a 2952,6 euro (*calcolati in base alle dosi previste da scheda tecnica e considerando il prezzo di cessione ospedaliera a flacone*).

### **Sintesi delle prove di efficacia**

ASPECT cUTI è un RCT di non inferiorità, con un margine del 10%, di confronto tra ceftolozano+tazobactam (1,5 g ev ogni 8 h) e levofloxacina (750 mg ev/die). Se la non inferiorità veniva raggiunta, era prevista la valutazione di superiorità. Ceftolozano+tazobactam ha dimostrato la non inferiorità e anche la superiorità verso levofloxacina per l'esito "composite cure" nella popolazione mMITT (esito primario) e per protocollo (esito secondario) e anche per l'esito secondario, eradicazione microbiologica, in entrambe le popolazioni (mITT e PP). Per l'esito secondario, guarigione clinica, è stata dimostrata la non inferiorità, ma non la superiorità.

ASPECT cIAI è un RCT di non inferiorità, con un margine del 10%, di confronto tra ceftolozano+tazobactam più metronidazolo (1,5 g ev e 500 mg/ev ogni 8 h) e meropenem (1 g ev ogni 8 h). Ceftolozano+tazobactam più metroni-

dazolo è risultato non inferiore rispetto a meropenem nell'esito primario, guarigione clinica nella popolazione MITT, con un risultato più favorevole per l'esito secondario valutato nella popolazione ME, che aveva previsto l'esclusione dei batteri resistenti. Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi, perlopiù legati all'apparato gastrointestinale e mal di testa, insonnia, si sono verificati in percentuali simili nei gruppi a confronto. Non sono presenti analisi statistiche dei risultati.

#### **Valutazioni di altre autorità regolatorie**

Nel 2016, il NICE ha espresso una valutazione sull'associazione ceftolozano+tazobactam sulla base delle evidenze disponibili, con le seguenti conclusioni:

- può essere una opzione per trattare casi di pielonefrite acuta in alcuni adulti quando il

batterio patogeno è resistente alle opzioni terapeutiche empiriche di prima linea ma sensibili a ceftolozano+tazobactam o quando le opzioni di prima linea sono controindicate. Sebbene sia stato registrato per trattare le infezioni complicate delle basse vie urinarie negli adulti, i dati di efficacia clinica in questo gruppo di pazienti sono limitati.

- Può essere una opzione per trattare le infezioni complicate intra-addominali in alcuni pazienti quando il batterio patogeno sia resistente ai trattamenti empirici di prima linea o quando le opzioni di prima linea siano controindicate.
- Per entrambe le indicazioni, i costi di ceftolozano+tazobactam sono superiori a quelli di altri antibiotici ev che sono comunemente usati per il trattamento delle medesime infezioni.

#### **Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco**

Il farmaco ha mostrato in vitro e in vivo, negli studi registrativi, una attività elevata nei confronti di enterobatteri produttori di ESBL e ha mostrato in vitro una elevata attività nei confronti di *Pseudomonas Aeruginosa*.

Si è dimostrato, in associazione a metronidazolo, non inferiore a meropenem nel trattamento di infezioni complicate intra-addominali (prevalentemente appendiciti e colecistiti) e superiore a levofloxacina nel trattamento di infezioni complicate delle vie urinarie soprattutto nella popolazione (circa un quarto di quella totale) che presentava una resistenza di base dei microorganismi identificati alla levofloxacina. Non è semplice definire la collocazione di questo farmaco sulla base degli studi registrativi, in considerazione anche dei costi elevati rispetto ai comparatori.

Nello studio sulle infezioni complicate delle vie urinarie, la scelta di un comparatore come la levofloxacina in una popolazione prevalentemente costituita da pazienti provenienti dall'Europa, orientale, con una elevata e documentata presenza di resistenza ai fluorochinoloni non è da considerare ottimale e quindi scarsamente trasferibile alla attuale realtà clinica oltre che non etica.

Per quanto riguarda le infezioni complicate intra addominali, il comparatore utilizzato è da considerare non corretto in rapporto alla casistica studiata in quanto la popolazione è costituita prevalentemente da pazienti con appendicite e infezioni delle vie biliari quindi la trasferibilità dei risultati, anche in questo caso è da considerare limitata.

Il farmaco tuttavia, per lo spettro dimostrato in vitro, non si pone come farmaco di prima scelta nelle infezioni di origine extraospedaliera e, in quelle che si manifestano in pazienti con fattori di rischio per la presenza di enterobatteri produttori ESBL, ma potrebbe porsi come regime alternativo ai carbapenemi.

La CRF inserisce in Prontuario Terapeutico Regionale l'associazione ceftolozano + tazobactam con scheda di valutazione e scheda regionale per la prescrizione (Doc PTR N.296), riservata all'infettivologo o specialisti con competenza infettivologica da CIO per le seguenti indicazioni:

- infezioni complicate del tratto urinario e pielonefriti acute sostenute da batteri gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea. In tali indicazioni, come prevede la scheda di prescrizione, il farmaco dovrà essere utilizzato sulla base di un isolamento batterico con antibiogramma che ne attesti l'efficacia in vitro.
- infezioni addominali complicate la cui etiologia documentata o sospetta è dovuta a batteri gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea. In tale caso il farmaco può trovare indicazione, in alternativa ai carbapenemi, in pazienti con fattori di rischio per la presenza di enterobatteri produttori di ESBL.

Nell'ambito di tali indicazioni tuttavia, va considerata la scelta del regime terapeutico che presenti il miglior rapporto costo/opportunità.

La CRF, inoltre, chiede alle commissioni di Area Vasta di monitorare l'uso di questo farmaco e darne riscontro semestrale dell'impiego nel setting ospedaliero.

## Bibliografia di riferimento

- [EPAR Ceftolozano+Tazobactam]
- [RCP Ceftolozano+Tazobactam]
- [ASPECT cUTI]. Florian et al. Ceftolozane/tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1949-56.
- [ASPECT cIAI]. Solomkin 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. *Clinical Infectious diseases* 2015, volume 60, number 10, pp.1462-1471.
- [NICE ASPECT cUTI]. Complicated urinary tract infections: ceftolozane/tazobactam. Evidence Summary 9 June 2016.
- [NICE ASPECT cIAI]. Complicated intra abdominal infections: ceftolozane/tazobactam. Evidence Summary 9 June 2016.

## Allegato

Tabella 1\_ ASPECT cUTI

	2 RCT randomizzati, doppio cieco, double dummy, multicentrici con analisi dei dati combinata. Studio di non inferiorità (margine inferiore superiore di - 10%) . Se non inferiore, prevista valutazione di superiorità. Ceftolozano+tazobactam vs Levofloxacin, randomizzazione: 1:1
<b>P</b>	<b>Criteri di inclusione:</b> ≥18 aa, piuria, una diagnosi di pielonefrite o infezione complicata delle basse vie urinarie, ricoverati in ospedale per terapia antibiotica ev, e la presenza di un campione di urinocultura pretrattamento (ottenuto entro 36 h dalla prima dose di farmaco). <b>Criteri di esclusione:</b> pz pretrattati con farmaci antibatterici non in studio con attività Gram -, un'infezione al baseline che richieda più di 7 giorni di trattamento. <b>Popolazione mMITT al baseline:</b> età media: 49 aa (per il 75% dei casi sotto i 65 aa), maschi: 26,4-25,6%, pielonefrite: 82,4-81,6%, cLUTI: 17,6-18,4%, batteriemia: 7,3-8,2%, diabete: 10%. Il 34% ha una compromissione renale lieve o moderata. Il 97% ha una infezione monomicrobica: preval. E. Coli 78,6% (altri: Klebsiella Pneumoniae 7,3%, Proteus mirabilis: 3%, Pseudomonas Aeruginosa: 2,9%. Il 26,5% della pop mMITT ha batteri resistenti alla levofloxacin e 14,8% Enterobacteriaceae ESBL produttori. Mentre i test di suscettibilità ai farmaci hanno evidenziato: 2,7% dei batteri Gram - erano resistenti a ceftolozano+tazobactam e 26,7% a levofloxacin.
<b>I</b>	<b>Ceftolozano + Tazobactam:</b> 1,5 g ev ogni 8 h per 7 gg [N 543, MITT 534, mMITT 398, CE 356, PP 341]
<b>C</b>	<b>Levofloxacin:</b> 750 mg ev/ die per 7 gg N 540 [N 540, MITT 534, mMITT 402, CE 370, PP 353]
<b>O</b>	<b>Esito primario:</b> Differenza nei tassi di «Composite cure» alla visita TOC nella popolazione mMITT <b>Esiti secondari:</b> composite cure analisi PP, clinical cure, eradicazione microbiologica, e in sottogruppi (diagnosi primaria, età, presenza di batteriemia al baseline, suscettibilità alla levofloxacin e ceftolozano+tazobactam, presenza di patogeni ESBL produttori). Clinical cure sostenuta nel tempo: valutata in un follow-up a 21-42 gg dopo la fine del trattamento
<b>T</b>	<b>Durata terapia:</b> 7 giorni. Valutazione esiti alla visita TOC (Test of cure: 5-9 gg dopo l'ultima dose)

### Definizioni:

**MITT (modified ITT) e Safety=** tutti i pz che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco

**mMITT =** tutti i pz in MITT con la crescita di 1 o 2 uropatogeni di almeno 10<sup>5</sup> unità formanti le colonie/ml in una urinocultura

**Popolazione PP=** popolazione mMITT che aderisce al protocollo di trattamento e ha una valutazione clinica e urinocultura interpretabile alla visita TOC (5-9 gg dopo l'ultima dose del farmaco).

**Composite cure:** guarigione clinica + eradicazione microbiologica di tutti i batteri isolati al baseline come uropatogeni

**Clinical cure:** guarigione clinica, miglioramento sostanziale (riduzione nella gravità di tutti i segni e sintomi al baseline e il peggioramento di nessuno) o il ritorno ai segni-sintomi pre-infezione senza il bisogno di una terapia antibiotica addizionale.

**Eradicazione microbiologica:** meno di 10<sup>4</sup> unità formanti le colonie per ml del batterio uropatogeno isolato al baseline



**Tabella 1 a. ASPECT cUTI \_ Risultati esito 1rio e 2ri**

Esito 1rio e 2 ri	Num. di pazienti / totale (%)	
	<b>Ceftolozano + Tazobactam</b> [N 543, MITT 534, mMITT 398, CE 356, PP 341]	<b>Levofloxacin</b> [N 540, MITT 534, mMITT 402, CE 370, PP 353]
<b>Composite cure</b>		
Esito 1rio nella pop mMITT	306/398 (76,9%)	275/402 (68,4%)
Diff % (95% CI)	<b>8,5 (2,3 a 14,6)</b>	
Esito 2rio nella pop PP	284/341 (83,3%)	266/353 (75,4%)
Diff % (95% CI)	<b>8,0 (2,0 a 14,0)</b>	
<b>Eradicazione microbiologica</b>		
Pop mMITT	320/398 (80,4%)	290/402 (72,1%)
Diff % (95% CI)	<b>8,3 (2,4 a 14,1)</b>	
Pop PP	294/341 (86,2%)	274/353 (77,6%)
Diff % (95% CI)	<b>8,6 (2,9 a 14,3)</b>	
<b>Guarigione clinica</b>		
Pop mMITT	366/398 (92,0%)	356/402 (88,6%)
Diff % (95% CI)	3,4 (-0,7 a 7,6)	
Pop PP	327/341 (95,9%)	329/353 (93,2%)
Diff % (95% CI)	2,7 (-0,8 a 6,2)	
<b>Eradicazione microbiologica</b>		
Enterobacteriaceae spp	281/316 (88,9%)	255/327 (78,0%)
- Produttori di ESBL	27/36 (75,0%)	18/36 (50,0%)
- CTX-M-14/15	20/27 (74,1%)	13/25 (52,0%)
Klebsiella pneumoniae	21/25 (84,0%)	14/23 (60,9%)
- Produttori di ESBL	7/10 (70%)	2/7 (28,6%)
- CTX-M-15	5/8 (62,5%)	1/4 (25%)
Pseudomonas Aeruginosa	6/7 (85,7%)	7/12 (58,3%)
Batteri Gram +, overall	8/21 (38,1%)	16/20 (80%)

**Tabella 2 \_ ASPECT cIAI**

	2 RCT randomizzati, doppio cieco, multicentrici con analisi dei dati combinata. Studio di non inferiorità (margine inferiore superiore di - 10%) . Cefotolozano+tazobactam più metronidazolo vs Meropenem + placebo. Randomizzazione: 1:1
<b>P</b>	<p><b>Criteri di inclusione:</b> ≥ 18 aa, con evidenza clinica di cIAI (drenaggio chirurgico o percutaneo della fonte di infezione programmato o recentemente eseguito).</p> <p><b>Criteri di esclusione:</b> cIAI gestita con laparotomia pre-programmata (staged abdominal repair) in cui la fascia non è stata suturata, clearance della creatinina &lt;30 ml/minuto, un uso di farmaci antibiotici sistemici per IAI per &gt;24 h prima della prima dose del farmaco in studio .</p> <p><b>Popolazione MITT al baseline:</b> 51 aa (1/5 dei pz ≥ 65 aa), non gravi (APACHE &lt;10), lieve compromissione renale: 25,2-26,1%.</p> <p>Origine dell'infezione: appendicite (46-49,2%), vie biliari-colecisti: 18,8-16,5%; con la diagnosi più frequente di: perforazione o ascesso dell'appendicite (45-48,7%), colecisti con rottura, perforazione, o progressione dell'infezione: 18,5-16,5%. Presenza di ascessi: 56,3-57,6%; ascessi multipli: 15,1-13,3%. Presenza di peritonite: 86,6-81,5%.</p> <p>Patogeni isolati (MITT): E.Coli (65,1%), Klebsiella Pneumoniae (9,4%) e P. Aeruginosa (8,9%). La maggior parte erano infez polimicrobiche (66,1-69,1%) . Enterobacteriaceae ESBL: 7,2%.</p>
<b>I</b>	<b>Cefotolozano + Tazobactam</b> (posologia: 1,5 g) + Metronidazolo (500 mg) ogni 8 ore ITT N 487, MITT 389, ME 275
<b>C</b>	<b>Meropenem</b> (posologia: 1 g ogni 8 ore) + Placebo ITT N 506, MITT 417, ME 321
<b>O</b>	<p><b>Esito primario:</b> Guarigione clinica alla TOC nella popolazione MITT</p> <p><b>Esiti secondari:</b> Guarigione clinica alla TOC nella popolazione ME, esiti microbiologici e sicurezza</p>
<b>T</b>	<p><b>Durata terapia:</b> 4-10 gg (trattamento può continuare fino a 14 gg in pz che avevano uno dei seguenti sintomi: ascessi multipli, peritonite diffusa non correlata all'appendicite, fallimento o precedente terapia antimicrobica, infezioni acquisite in ospedale)</p> <p><b>Visita TOC:</b> 24-32 gg dopo l'inizio del trattamento (visita follow up tardiva: 38-45 dall'inizio della terapia)</p>

**Definizioni:**

**ITT** = tutti i pz randomizzati indipendentemente dall'assunzione del farmaco.

**MITT** = tutti i pz randomizzati con almeno 1 batterio patogeno al baseline identificato nei liquidi di ascessi o peritonite, indipendentemente dalla suscettibilità al farmaco in studio.

**ME** = tutti i pz CE (aderenti al protocollo) che hanno almeno 1 batterio patogeno infettante al baseline, suscettibile al farmaco in studio.

**Guarigione clinica [Clinical cure]:** completa guarigione, miglioramento sostanziale nei segni e sintomi di infezione, al punto che nessun ulteriore dose di antibiotico o intervento siano necessari.

**Tabella 1 a. ASPECT cIAI \_ Risultati esito 1rio e 2ri**

Esito 1rio e 2 ri	Num. di pazienti (%)	
	Ceftolozano + Tazobactam + metronidazolo [ITT N 487, MITT 389, ME 275]	Meropenem + placebo [ITT N 506, MITT 417, ME 321]
Guarigione clinica Pop MITT	323 (83)	364 (87,3)
Diff % (95% CI)	<b>- 4,2 (-8,91 a 0,54)</b>	
Fallimento Pop MITT	32 (8,2)	34 (8,2)
Guarigione clinica Pop ME	259 (94,2)	304 (94,7)
Diff % (95% CI)	<b>- 1 (-4,52 a 2,59)</b>	
Fallimento Pop ME	16 (5,8)	17 (5,3)
<b>Analisi per sottogruppi. Esit 2ri: Guarigione clinica (pop ME)</b>	<b>Ceftolozano + Tazobactam + metronidazolo [ME 275] n/totale(%)</b>	<b>Meropenem + placebo [ME 321] n/totale(%)</b>
APACHE II <10	213/222 (95,9)	262/274 (95,6)
Diff % (95% CI)	0,3 (-3,61 a 3,98)	
APACHE II ≥10	45/52 (86,5)	42/47 (89,4)
Diff % (95% CI)	-2,8 (-16,08 a 10,92)	
Appendicite	136/141 (96,5)	172/179 (96,1)
Diff % (95% CI)	0,4 (-4,55 a 4,79)	
No appendicite	123/134 (91,8)	132/142 (93,0)
Diff % (95% CI)	-1,2 (-7,86 a 5,33)	
Ascessi singoli	116/124 (93,5)	146/152 (96,1)
Diff % (95% CI)	-2,5 (-8,65 a 2,90)	
Ascessi multipli	22/25 (88)	23/25 (92)
Diff % (95% CI)	-4 (-22,86 a 14,69)	