

*Scheda di valutazione del farmaco*



**Ceftolozano  
+  
tazobactam**

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

**Doc PTR n. 295**

*Aggiornamento Marzo 2021  
Gennaio 2017*

## 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> <li>- polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP)</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 ceftolozano / 0,5 g tazobactam ogni 8 ore, durata 4-14 giorni</p> <p>Infez. complicata del tratto urinario/Pielonefrite: 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam ogni 8 ore, durata 7 giorni</p> <p>HAP/VAP: 2 g ceftolozano / 1 g tazobactam ogni 8 ore, durata 8-14 giorni</p> <p>E' prevista una riduzione della dose se la clearance della creatinina è ≤ 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 allo specialista infettivologo, in sua assenza a specialista con competenza infettivologica individuato dal CIO</p>
<b>Procedura registrazione</b>	Centralizzata EMA
<b>Confezioni disponibili e prezzo</b>	Confezione 10 flaconi: prezzo ex-factory : 827,33 euro. Tetto di spesa complessivo sul prezzo ex factory: 37 mln/24 mesi a partire da ottobre 2020

### Decisione della Commissione

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in Prontuario Terapeutico Regionale dell'associazione ceftolozano/tazobactam a gennaio 2017 per le indicazioni:

- infezioni complicate del tratto urinario e pielonefriti acute sostenute da batteri gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea;
  - infezioni intra-addominali complicate la cui etiologia documentata o sospetta è dovuta a batteri gram-negativi resistenti ai trattamenti di 1° 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.
- definendo una Scheda di prescrizione regionale (DocPTR n. 296).

A marzo 2021 la CRF ha inserito in PTR l'estensione delle indicazioni al trattamento della polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP) per la quale ceftolozano/tazobactam ha ottenuto la rimborsabilità a gennaio 2021.

Rispetto alla Scheda di prescrizione regionale (DocPTR n. 296), sono state recepite le nuove indicazioni ricomprese nella Scheda di prescrizione cartacea AIFA, che ne prevedono l'utilizzo nelle:

- infezioni complicate del tratto urinario e pielonefriti acute con etiologia documentata da batteri Gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea (allegare l'esito dell'antibiogramma)
- infezioni addominali complicate con etiologia documentata o sospetta da batteri Gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea
- polmonite acquisita in ospedale (HAP) compresa quella associata a ventilazione meccanica (VAP) con etiologia documentata o sospetta da batteri Gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea

E' stata, inoltre, recepita la definizione contenuta nella nuova Scheda di prescrizione AIFA di "infezione sospetta".

Il DocPTR n. 296 è stato di conseguenza eliminato dal PTR.

## 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. La pielonefrite è un'infezione che interessa uno o entrambi i reni e si può verificare in pazienti con o senza anomalie funzionali o anatomiche delle vie urinarie.

I batteri Gram-negativi sono isolati nel 60-80% delle UTI complicate e nosocomiali, i batteri uropatogeni sono *E. coli*, *Klebsiella 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, localizzate (ascessi intra-addominali) o diffuse. La contaminazione del peritoneo può derivare da 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 più 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*.

La polmonite nosocomiale (HAP) è un'infezione polmonare acuta acquisita in ambito ospedaliero che si manifesta dopo almeno 48 ore dal ricovero e che non era in fase di incubazione al momento del ricovero stesso. La polmonite da ventilazione assistita (VAP) è un'infezione polmonare acuta che si sviluppa dopo almeno 48-72 ore dall'intubazione orotracheale.

### Profilo farmacocinetico di ceftolozano/tazobactam

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

Ceftolozano viene eliminato nelle urine sotto forma di sostanza progenitrice immodificata 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 farmaco-

logico. 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 nella biosintesi della parete del peptidoglicano, tramite l'inibizione delle PBPs.

Lo spettro di attività del ceftolozano include enterobatteri, batteri non fermentanti, organismi Gram-negativi 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 un'attività antibatterica diretta, inibisce una varietà di beta-lattamasi cromatiche 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 liquefacians*, *Serratia marcescens*.

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

Ceftolozano/tazobactam non è attivo su ceppi di *K. pneumoniae* produttori di carbapenemasi, Gram-negativi produttori di oxacillinasi, e presenta un'attività parziale sulle AmpC beta-lattamasi. E' attivo sulla *P. aeruginosa* multi resistente mentre non è attivo sui ceppi di *A. baumannii* multi resistenti.

Secondo la classificazione AWaRe dell'OMS, il farmaco è incluso nella "Reserve list" ovvero nella lista degli antibiotici/classi di antibiotici da impiegare per il trattamento delle infezioni, confermate o sospette, da microrganismi multi resistenti, con l'obiettivo di preservarne l'efficacia evitandone/limitandone un utilizzo diffuso su base empirica. [AWaRe List WHO] Il principale vantaggio dal punto di vista terapeutico è rappresentato dal fatto che consente di preservare l'efficacia clinica dei carbapenemi.

### Prove di efficacia

Le prove di efficacia derivano dagli studi:

- ASPECT cUTI, nelle infezioni complicate delle vie urinarie, incluse le pielonefriti
- ASPECT CIAI, nelle infezioni intra-addominali complicate
- ASPECT-NP, nelle polmoniti acquisite in ospedale (HAP e VAP).

### 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, intesa come tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco, con la crescita di 1 o 2 uropatogeni di almeno 10<sup>5</sup> unità formanti le colonie (CFU)/ml in una urinocoltura.

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

La popolazione mMITT al baseline aveva le seguenti

caratteristiche: età media: 49 anni (per il 75% dei casi sotto i 65 anni), maschi: 26,4-25,6%, pielonefrite acuta: 82,4-81,6%, cLUTI: 17,6-18,4%, batteriemia: 7,3-8,2%, diabete: 10%. Il 34% presentava una compromissione renale lieve o moderata.

Il 97% dei pazienti aveva un'infezione monomicrobica: prevalentemente *E. coli* (78,6% dei pazienti; altri patogeni isolati: *Klebsiella pneumoniae* 7,3%, *Proteus mirabilis*: 3%, *Pseudomonas aeruginosa*: 2,9%. Il 26,5% della popolazione mMITT presentava batteri resistenti alla levofloxacina ed il 14,8% *Enterobacteriaceae* ESBL produttori. Mentre i test di suscettibilità ai farmaci hanno evidenziato: 2,7% dei batteri Gram-negativi resistenti a ceftolozano/tazobactam e 26,7% a levofloxacina.

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

Tra gli esiti secondari principali sono stati valutati: composite cure (analisi PP), guarigione clinica, eradicazione microbiologica; è stata condotta un'analisi per sottogruppi in base a: diagnosi primaria, età, presenza di batteriemia al baseline, suscettibilità alla levofloxacina e a 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 si è verificato in una percentuale significativamente più elevata 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 in associazione con 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 le seguenti caratteristiche: età media 51 anni (1/5 dei pazienti  $\geq 65$  anni), APACHE II score  $<10$ , lieve compromissione renale: 25,2-26,1%, 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% dei pazienti), 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 rappresentato dalla 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 associato a 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 differenza 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 infezione da *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 un'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.

### Studi registrativi:

#### • ASPECT NP (tabella 3)

Si tratta di un RCT di fase III, in doppio cieco, di non inferiorità in cui l'associazione ceftolozano/tazobactam (alla posologia di 2 g di ceftolozano + 1 g di tazobactam ogni 8 ore per infusione ev per 8-14 giorni) è stata confrontata con meropenem (alla posologia di 1 g ogni 8 ore per infusione ev per 8-14 giorni).

Lo studio ha arruolato 726 pazienti adulti (età mediana 62-63 anni), ventilati meccanicamente con diagnosi, basata su criteri clinici e radiologici, di polmonite batterica nosocomiale, effettuata nelle 24 h precedenti la 1° somministrazione del farmaco in studio. I criteri per la diagnosi erano rappresentati dalla presenza di secrezioni tracheali purulente ed almeno un criterio ulteriore tra: temperatura  $\geq 38^\circ\text{C}$  oppure ipotermia ( $\leq 35^\circ\text{C}$ ), conta dei globuli bianchi  $\geq 10.000$  cellule/ $\mu\text{L}$  o  $\leq 4.500$  cellule/ $\mu\text{L}$ , presenza di neutrofili immaturi  $\geq 15\%$  e riscontro all'imaging (radiografia/TAC torace) di infiltrato polmonare (nuovo o in progressione) suggestivo di polmonite batterica.

Ai fini della diagnosi di VAP erano richieste in più almeno 48 h di ventilazione meccanica e la presenza di ipossiemia o variazioni acute della supplementazione meccanica di ossigeno.

Ai fini della diagnosi di HAP oltre ai criteri clinici e radiologici sopra riportati era richiesto che il paziente fosse ospedalizzato da 48 h o fosse stato dimesso nei 7 giorni precedenti e che fosse presente almeno uno dei seguenti segni, nelle 24h precedenti l'intubazione o nelle 48h successive: tosse (nuovo esordio/peggioramento), dispnea, tachipnea, frequenza respiratoria  $>30$  atti/minuto, ipossiemia.

Il 71,5% dei pazienti arruolati aveva una diagnosi di VAP, il 92% era ricoverato in UTI; l'APACHE II score era  $\geq 20$  in 1/3 circa dei casi, il 41% dei pazienti aveva uno score tra 15 e 19. Due terzi circa dei pazienti

erano ricoverati da almeno 5 giorni e nella metà circa dei casi la ventilazione meccanica durava da almeno 5 giorni. Oltre il 90% non presentava batteriemia.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere ceftolozano/tazobactam o meropenem; la randomizzazione era stratificata per età (<65anni vs ≥65anni) e tipo di polmonite nosocomiale (HAP vs VAP).

Erano consentite le seguenti terapie aggiuntive empiriche:

- linezolid (600 mg ev ogni 12 ore), fino a che la coltura eseguita su campione delle basse vie aeree non risultava negativa per *S. aureus*;
- amikacina 15 mg/kg consentita fino a 72h dopo la 1° dose del farmaco in studio nei Centri in cui almeno il 15% degli isolati di *P. aeruginosa* risultavano resistenti al meropenem. Potevano essere utilizzati anche altri aminoglicosidi (se approvati dallo sponsor) inseriti nei protocolli standard di cura del Centro di arruolamento se il paziente era intollerante o presentava controindicazioni all'amikacina.

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla mortalità per qualunque causa valutata al giorno 28. Il margine di non inferiorità predefinito per l'esito primario era del -10% per la differenza assoluta tra il braccio meropenem e ceftolozano/tazobactam.

L'esito secondario principale era rappresentato dalla risposta clinica di fine trattamento alla visita "test of cure" (TOC) a 7-14 giorni dal termine del trattamento; il margine predefinito di non inferiorità era del -12,5% per la differenza assoluta tra i bracci ceftolozano/tazobactam e meropenem.

### Risultati (tabella 3a)

La durata mediana del trattamento è stata di 7,7 giorni in entrambi i bracci.

#### **Esito primario: mortalità per qualunque causa valutata al giorno 28**

Il 25,3% dei pazienti nel braccio meropenem ed il 24,0% nel braccio ceftolozano/tazobactam era deceduto a 28 giorni, con una differenza assoluta tra i bracci pari a +1,1% [95% CI da -5,1 a +7,4]. La non inferiorità è stata pertanto dimostrata (margine predefinito per la non inferiorità: -10%).

Nel sottogruppo dei pazienti con diagnosi di VAP la mortalità complessiva al giorno 28 è stata pari al 24,0% nel braccio ceftolozano/tazobactam e al 20,3% nel braccio meropenem; nel sottogruppo con diagnosi di HAP la mortalità è stata pari, rispettivamente, al 24,2% e al 37,0%. Lo studio non era potenziato per valutare la significatività statistica delle differenze tra i bracci nei 2 sottogruppi.

#### **Esito secondario principale: risposta clinica di fine trattamento alla visita TOC**

Il 54,4% dei pazienti che hanno ricevuto ceftolozano/tazobactam ed il 53,3% dei pazienti trattati con meropenem è risultato responder alla visita TOC, con una differenza tra i bracci ceftolozano/tazobactam e meropenem pari a +1,1% [95% CI da -6,2 a +8,3]; la non inferiorità è stata, perciò, dimostrata anche rispetto all'esito secondario principale (margine di non inferiorità: -12,5%).

Tra gli altri esiti secondari è stata valutata la risposta clinica in base al tipo di patogeno isolato al TOC nella popolazione ITT microbiologica, rappresentata da tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco e per i quali era disponibile al basale un campione isolato dalle basse vie respiratorie la cui coltura risultava positiva per Gram-negativi o *Streptococco spp.* sensibili ad almeno uno dei farmaci in studio. Tuttavia, tenendo conto del fatto che alla randomizzazione i pazienti non sono stati stratificati in base al patogeno e che lo studio non era adeguatamente potenziato per rilevare differenze tra i trattamenti in base al patogeno isolato, i risultati vanno considerati descrittivi.

#### **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 nel 3,4% nel gruppo levofloxacina. Non è stata eseguita un'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 un'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 infezione da *C. difficile* per gruppo.

I principali eventi avversi descritti nello studio ASPECT-NP sono risultati in linea con quanto atteso per i farmaci in studio (es. diarrea, alterazioni delle transaminasi, infezioni da *C. difficile*, che hanno riguardato piccoli numeri di pazienti, fino ad un massimo del 3%, in entrambi i bracci).

Le interruzioni per eventi avversi hanno interessato il 10% dei pazienti nel braccio ceftolozano/tazobactam ed il 12% nel braccio meropenem. Tra i 37 pazienti trattati con ceftolozano/tazobactam ed

i 42 pazienti con meropenem che hanno interrotto il trattamento per eventi avversi, quelli deceduti (per edema cerebrale, sepsi, insufficienza multiorgano) sono stati, rispettivamente, 24/37 e 28/42.

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

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

Per quanto riguarda la scelta di un comparatore come la levofloxacina nelle infezioni delle vie urinarie, va osservato che 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. Ceftolozano/tazobactam 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 è considerato il farmaco di elezione in 1° scelta.

Analogo commento può essere fatto anche per le HAP.

Ceftolozano/tazobactam si pone quindi come trattamento in regimi carbapenem-sparing, nei pazienti con infezione accertata o che sulla base di criteri epidemiologici, clinici e microbiologici vengono considerati a livello delle realtà locali ad alto rischio di infezione da enterobatteri produttori di ESBL o da *P. aeruginosa multi resistente*.

#### **Costo della terapia**

Il costo di una terapia di 7 giorni per l'indicazione nelle cUTI/pielonefriti è di 1.133 euro circa.

Per quanto riguarda invece l'indicazione nelle cIAI si va da: 647 a 2.265 euro circa.

Per quanto riguarda le HAP/VAP si va da 2.589 a 4.530 euro circa.

*(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 protocol (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 in associazione a metronidazolo (1,5 g ev e 500 mg ev ogni 8 h ) e meropenem (1 g ev ogni 8 h). Ceftolozano/tazobactam associato a metronidazolo 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.

ASPECT-NP è uno studio di non inferiorità (margine assoluto: -10%), di confronto tra ceftolozano/tazobactam (2 g + 1 g ev ogni 8h) e meropenem (1 g ev ogni 8h), condotto in pazienti con polmonite nosocomiale (HAP), inclusa la VAP. Ceftolozano/tazobactam è risultato non inferiore a meropenem nell'esito primario, rappresentato dalla mortalità (qualsiasi causa) valutata al giorno 28 nella popolazione ITT. E', inoltre, risultato non inferiore (margine assoluto: -12%) anche per quanto riguarda l'esito secondario principale rappresentato dalla risposta clinica di fine trattamento valutata alla visita TOC (7-14 giorni dopo il termine del trattamento).

## La Scheda di prescrizione AIFA cartacea

AIFA ha approvato una scheda di prescrizione cartacea ai fini dell'utilizzo di ceftolozano/tazobactam in regime SSN che deve essere compilata da parte dello specialista infettivologo o in sua assenza di uno specialista con competenza infettivologica individuato dal CIO. La Scheda cartacea è stata aggiornata nel 2021 a seguito della negoziazione dell'indicazione nel trattamento delle HAP/VAP.

Attualmente colloca questo antibiotico nel trattamento delle:

- infezioni complicate del tratto urinario e pielonefriti acute con eziologia documentata da batteri Gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea (allegare l'esito dell'antibiogramma)

- infezioni addominali complicate con etiologia documentata o sospetta da batteri Gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea
- polmonite acquisita in ospedale (HAP) compresa quella associata a ventilazione meccanica (VAP) con etiologia documentata o sospetta da batteri Gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea.

L'infezione viene considerata sospetta in pazienti selezionati sulla base di criteri epidemiologici, clinici e microbiologici in accordo a raccomandazioni terapeutiche definite dal programma di stewardship antibiotica del singolo ospedale.

## Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

### Valutazione di Gennaio 2017

**cUTI e cIAI.** Ceftolozano/tazobactam in associazione a metronidazolo, si è dimostrato 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 microrganismi identificati alla levofloxacina. Non è semplice definire la collocazione di questo farmaco sulla base degli studi registrati, 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 un'elevata e documentata presenza di resistenza ai fluorochinoloni non è da considerare ottimale e quindi scarsamente trasferibile all'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 di 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 a specialisti con competenza infettivologica individuati dal 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.

### Valutazione Marzo 2021

**HAP/VAP.** Nello studio ASPECT-NP, condotto in pazienti adulti con polmonite acquisita in ospedale (HAP o VAP) ceftolozano/tazobactam si è dimostrato non inferiore a meropenem sia per quanto riguarda la mortalità a 28 giorni (esito primario dello studio) che per quanto riguarda il tasso di guarigione clinica alla TOC (principale esito secondario).

Il farmaco ha mostrato in vitro e in vivo, negli studi registrativi, una attività elevata nei confronti di enterobatteri produttori di ESBL e di *Pseudomonas aeruginosa*, inclusi i ceppi multi resistenti.

Ceftolozano/tazobactam si pone quindi come trattamento in regimi carbapenem-sparing, nei pazienti con infezione accertata o che sulla base di criteri epidemiologici, clinici e microbiologici vengono considerati a livello delle realtà locali ad alto rischio di infezione da enterobatteri produttori di ESBL o da *P. aeruginosa* multi resistente.

Rispetto alla Scheda di prescrizione regionale (DocPTR n. 296), sono state recepite le nuove indicazioni ricomprese nella Scheda di prescrizione cartacea AIFA aggiornata a gennaio 2021, che ne prevedono l'utilizzo nelle:

- infezioni complicate del tratto urinario e pielonefriti acute con etiologia documentata da batteri Gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea (allegare l'esito dell'antibiogramma)
- infezioni addominali complicate con etiologia documentata o sospetta da batteri Gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea
- polmonite acquisita in ospedale (HAP) compresa quella associata a ventilazione meccanica (VAP) con etiologia documentata o sospetta da batteri Gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea

E' stata, inoltre, recepita la definizione contenuta nella nuova Scheda di prescrizione AIFA di "infezione sospetta". Il DocPTR n. 296 è stato di conseguenza eliminato dal PTR.

### Bibliografia principale 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.
- [ASPECT-NP] Kollef MH et al. Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2019; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30403-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30403-7).
- [AWaRe List] 2019 WHO AWaRe Classification Database of Antibiotics for evaluation and monitoring of use. <https://www.who.int/publications/i/item/WHOEMPIAU2019.11> [accesso: marzo 2021]

## 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 urinocoltura 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 105 unità formanti le colonie/ml in una urinocoltura

**Popolazione PP=** popolazione mMITT che aderisce al protocollo di trattamento e ha una valutazione clinica e urinocoltura 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 104 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 (%)	
	Ceftolozano/Tazobactam [N 543, MITT 534, mMITT 398, CE 356, PP 341]	Levofloxacin [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%). Ceftolozano/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 infezioni polimicrobiche (66,1-69,1%) . Enterobacteriaceae ESBL: 7,2%.</p>
<b>I</b>	<b>Ceftolozano/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 2a. ASPECT cIAI - Risultati esito 1rio e 2ri**

Esito 1rio e 2 ri	Num. di pazienti (%)	
	Ceftolozano/Tazobactam + metro-nidazolo [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 + metro-nidazolo [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)	

**Tabella 3. ASPECT-NP**

	<p>RCT di fase 3 multicentrico in doppio cieco di NON INFERIORITA' [margine: -10% sulla differenza assoluta tra i bracci per l'esito 1°; -12,5% sulla differenza assoluta tra i bracci per l'esito 2° principale]. Analisi ITT</p> <p>Ceftolozano/tazobactam vs Meropenem, randomizzazione: 1:1 stratificata per età (&lt; 65aa vs ≥65aa) e tipo di polmonite (HAP vs VAP)</p>
<b>P</b>	<p><b>Criteri di inclusione:</b> età &gt;18 anni; pz ventilato meccanicamente con polmonite batterica nosocomiale [HAP o VAP]*, diagnosi su criteri clinici e radiologici nelle 24 h precedenti la 1° somministrazione del farmaco in studio: presenza di secrezioni tracheali purulente + ≥ 1 tra: febbre &gt;38°C oppure ipotermia (≤ 35°C), conta globuli bianchi ≥10000/μL o ≤4500/μL, neutrofili immaturi &gt;15% e riscontro all'imaging (radiografia/TAC torace) di infiltrato polmonare (nuovo o in progressione) suggestivo di polmonite batterica.</p> <p><b>Criteri di esclusione (principali):</b> coltura che indica colonizzazione esclusiva da parte di Gram+, trattamento da &gt; 24 h nelle precedenti 72 h con antibiotici (per via sistemica o inalatoria) con attività sui Gram- (eccezione: pz con persistenza, peggioramento o nuova insirgenza di polmonite nonostante ≥48 h di terapia antibiotica), trattamento con carbapenemi per &gt; 24 h nei precedenti 7 gg, evidenza di infezione da patogeni Gram- resistenti a meropenem or ceftolozano/tazobactam (su emocoltura o isolato dalle basse vie aeree) nei precedenti 15 gg, diagnosi o comorbidità che possono interferire con l'interpretazione dei risultati (es. polmonite virale, CAP, neoplasia polmonare).</p> <p><b>Popolazione ITT al baseline:</b> età media: 62-63 aa, 71,5% pz con diagnosi di VAP, 92% ricoverati in UTI, APACHE II score ≥20 in 1/3 circa dei pazienti, il 41% aveva uno score tra 15 e 19, 2/3 pz erano ricoverati da almeno 5 gg, nella metà circa dei casi la ventilazione meccanica durava da almeno 5 gg, oltre il 90% NON presentava batteriemia.</p>
<b>I</b>	<b>Ceftolozano/Tazobactam:</b> 2g / 1g ev ogni 8 h per 8-14 gg [N 362]
<b>C</b>	<b>Meropenem:</b> 1g ev ogni 8 h per 8-14 gg [N 364]
<b>O</b>	<p><b>Esito primario:</b> mortalità (qualsiasi causa) valutata al gg 28</p> <p><b>Esito secondario principale:</b> risposta clinica di fine trattamento alla visita TOC (7-14 gg dopo la fine del trattamento)</p>
<b>T</b>	<b>Durata terapia:</b> 1 ciclo di trattamento

\*Per la diagnosi di VAP: erano richieste in più almeno 48h di ventilazione meccanica e la presenza di ipossiemia o variazioni acute della supplementazione meccanica di ossigeno.

Per la diagnosi di HAP: criteri clinici + radiologici + ospedalizzazione da 48h o dimissione nei 7 gg precedenti + ≥ 1 dei seguenti segni, nelle 24h precedenti l'intubazione o nelle 48h successive: tosse (nuovo esordio/ peggioramento), dispnea, tachipnea, e frequenza respiratoria >30 atti/minuto e ipossiemia.

**Terapie aggiuntive (empiriche) consentite**

- linezolid (600 mg ev ogni 12h) o alternativa fino a che la coltura eseguita su campione delle basse vie aeree non risultava negativa per S. aureus.
- amikacina 15 mg/kg consentita fino a 72 h dopo la prima dose del farmaco in studio nei Centri in cui almeno il 15% degli isolati di P. aeruginosa risultavano resistenti al meropenem

Potevano essere utilizzati anche altri aminoglicosidi (se approvati dallo sponsor) che erano inseriti nei protocolli standard di cura del Centro di arruolamento se il paziente era intollerante o presentava controindicazioni all'amikacina.

**Tabella 3a. ASPECT-NP - Risultati esito 1° e 2° principale**

Esito 1° e 2° principale	Num. di pazienti (%)	
	Ceftolozano/Tazobactam [ITT N 362]	Meropenem [ITT N 364]
<b>Esito 1°: mortalità complessiva a 28 gg (% pz) Pop ITT</b>	87/362 (24,0)	92/364 (25,3)
Diff % (95% CI) [meropenem – ceftolozano/tazobactam]	<b>+1,1 [da -5,1 a +7,4]</b>	
<b>Esito 2° principale: risposta clinica di fine trattamento alla visita TOC (% pz) Pop ITT</b>	197/362 (54,4)	194/364 (53,3)
Diff % (95% CI) [ceftolozano/tazobactam - meropenem]	<b>+1,1 [da -6,2 a +8,3]</b>	

**Margine di non inferiorità predefinito:**

Pari a -10% sulla differenza assoluta tra il braccio meropenem ed il braccio ceftolozano/tazobactam per l'esito 1°

Pari a -12,5% sulla differenza assoluta tra il braccio ceftolozano/tazobactam ed il braccio meropenem per l'esito 2° principale