

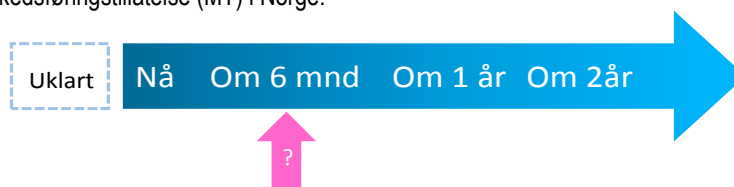


## Ceftolozan og tazobaktam (Zerbaxa) til behandling av sykehuservervet pneumoni, inkludert ventilator assosiert pneumoni

Type metode: Legemiddel  
 Område: Infeksjon; Luftveier  
 Virkestoffnavn: Ceftolozan, tazobaktam  
 Handelsnavn: Zerbaxa  
 ATC-kode: J01DI54  
 MT søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme B.V.  
 Finansieringsansvar: Folketrygden; Blå resept

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1, 2).

### Beskrivelse av den nye metoden

Zerbaxa 1g/0,5g (Ceftolozan/tazobaktam) har antibakteriell aktivitet mot gram-negative bakterier, inkludert bredspektrede  $\beta$ -laktamase produserende bakterier og multiresistente stammer av *Pseudomonas aeruginosa*. Ceftolozan tilhører cefalosporingruppen av antimikrobielle midler og utøver bakteriedrepende (baktericid) effekt ved binding til viktige penicillinbindende proteiner. Tazobaktam er et betalaktamantibiotikum strukturelt beslektet med penicilliner. Det er en hemmer av mange molekylære betalaktamase-enzymene og reduserer på denne måten nedbrytningen av cefalosporinet (3, 4). Zerbaxa har MT for behandling av kompliserte intraabdominale infeksjoner, akutt pyelonefritt og kompliserte urinveisinfeksjoner hos voksne (3). Indikasjonsutvidelse omfatter sykehuservervet pneumoni (HAP), inkludert ventilator assosiert pneumoni (VAP). Zerbaxa 2000mg/1000mg administreres i.v. hver 8. time. Det antas at varigheten av behandling vil være 8-14 dager.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Sykehuservervet pneumoni (HAP) defineres som lungebetennelse (pneumoni) som oppstår 48 timer etter innleggelse i sykehus. HAP rammer 0,5-1% av inneliggende pasienter (2). Ved intubering øker risikoen for lungebetennelse (ventilator assosiert pneumoni – VAP) 6-20 ganger, bla grunnet utslukket hosterefleks. Tilskrivbar dødelighet (mortalitet) ved VAP er omdiskutert og har vært vanskelig å påvise hos lav- og høyrisikopasienter. Tidligere studier har operert med en absolutt dødelighetsrisiko på 5,8% og økning i relativ risiko på 33% ved VAP. Andre studier har funnet en tilskrivbar dødelighet på 1,5% (2, 5).

### Dagens behandling

Nasjonale retningslinjer for behandling av sykehuservervet pneumoni og VAP beskriver anbefalinger for tilfeller med og uten risiko for multiresistente bakterier. Risikofaktorer for multiresistente mikrober er sykehusopphold > 4-5 døgn, tidligere antibiotikabehandling, høy lokal forekomst av multiresistente mikrober og immunosuppressiv terapi. Ulike empiriske regimer initieres ved mistanke om pneumoni, deretter benyttes dyrkningsresultat for å justere/smalne terapien når dette foreligger (5).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslere om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. For mer informasjon om metodevarslere, se [Om MedNytt](#).

- Ingen relevante identifisert

### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (2)

### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med sykehuservvert VAP (N=726)	Ceftolozan/ tazobaktam 2000mg/1000mg hver 8. time i 8-14 dager (14 dager ved P. aeruginosa)	Meropenem 1000mg hver 8. time i 8-14 dager (14 dager ved P. aeruginosa)	Mortalitet (Tidsramme 28 dager)	<a href="#">NCT02070757</a> (ASPECT-NP)  RCT, Fase III	Juni 2018
Voksne pasienter med sykehuservvert P. aeruginosa VAP (N=80)	Ceftolozan/ tazobaktam  Infusjon over 1 time eller 4 timer	NA	Varighet konsentrasjon > 5 MIC (Minimum inhibitory concentration)	<a href="#">NCT03581370</a> (CEFTOREA)  RCT, fase III	Juli 2021

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativt til komparator
- Sikkerhet relativt til komparator
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etikk
- Juridiske konsekvenser
- Annet

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering
- Fullstendig metodevurdering

### Hovedkilder til informasjon

- 1: Pressemelding fra Merck, hentet 09. januar 2019 fra <https://pharmaphorum.com/news/merck-to-file-for-new-use-for-antibiotic-zerbaxa/>
- 2: *Ceftolozane + tazobactam*. (15. mars 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 02. januar 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ceftolozane-tazobactam/>
- 3: EMA, Preparatomtale for Zerbaxa. Hentet 09. januar 2019 fra [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_no.pdf)
- 4: Xiao et al, Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia, *J Clin Pharmacol*. 2016; 56(1): 56-66
- 5: *Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus*. (08. januar 2018). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 02. januar 2019, fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>

Dato for første publisering 13.02.2019  
Siste oppdatering 13.02.2019