



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Zinfo

600 mg powder for concentrate for solution for infusion x 10 vials

Ceftaroline fosamil

Терапевтично показание	За лечение на пневмония, придобита в обществото (ППО) при новородени, кърмачета, деца, юноши и възрастни.
Начало – край на процедурата	28.10.2020 г. – 19.11.2021 г.
Окончателно решение	Включване в Приложение № 2 на ПЛС за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Zinfofo**

Здравен проблем

Пневмонията, придобита в обществото (CAP), е остра инфекция на белите дробове, развиваща се при пациент, който не е бил изложен на лечение в болница, хоспис (при хронични заболявания) или друго лечебно заведение. Най-често изолираният патоген при CAP е Грам-положителният *Streptococcus pneumoniae*. Други патогени, които могат да бъдат изолирани при CAP, включват Грам-положителни *Staphylococcus aureus* и Грам-отрицателни *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Обикновено CAP се причинява от един инфектиращ причинител, но все повече се съобщават случаи на смесени инфекции, причинени от два или повече патогена. Възникващата резистентност към антибиотици е допълнителен усложняващ фактор за успешното лечение на CAP, като най-голямо безпокойство предизвиква наличието на резистентни към антибиотици щамове на *Streptococcus pneumoniae*.

Клиничните характеристики на типичната проява на CAP при възрастни пациенти включват внезапна поява на висока температура, продуктивна кашлица, задух, симптоми на белодробна консолидация (притъпен тон, увеличен фремитус – вибрация на гръдния кош при палпация), егофония (повишен резонанс на гласните звуци), бронхиални шумове при дишане, влажни хрипове в едната или двете белодробни половини и понякога плевритна болка в гръдния кош. Много пациенти с CAP може да се нуждаят от хоспитализация, което е свързано с висок риск от смъртност и значително използване на ресурсите на здравеопазването, което означава голяма икономическа тежест. При пациенти, хоспитализирани с CAP, ръководствата препоръчват ранно емпирично лечение с широкоспектърен антибиотик за лечение на предполагаемите патогени. Въпреки наличието на различни антибиотици за лечение на хоспитализирани пациенти с CAP, възникващата резистентност към антибиотици е усложняващ фактор за успешното лечение. Неуспехът на емпиричното лечение – обикновено се определя като недостатъчен отговор към антибиотична терапия, водещ до влошаване на клиничното състояние – сериозен проблем при лечението на CAP. Придобитата в обществото пневмония е водеща причина за смъртност, свързана с инфекции в световен мащаб, и налага значителна тежест върху свързаното със здравето качество на живот (HRQoL).

Епидемиологични данни



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Придобитата в обществото пневмония е едно от най-честите инфекциозни заболявания в света. В Европа, изчислената заболеваемост от CAP е между 2 и 12 случая на 1 000 жители годишно. У нас 10 640 души годишно боледуват от пневмония, придобита в обществото.

Данни за ефикасност

Ефикасността и безопасността на Zinfo при пациенти с придобита в обществото пневмония (CAP) е доказана при **FOCUS 1 и 2** – международни, многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи клинични изпитвания фаза III спрямо ceftriaxone и **ASIA CAP** – рандомизирано, двойносляпо, клинично изпитване фаза III спрямо ceftriaxone 2g за лечение на пациенти от азиатската раса, хоспитализирани с CAP.

Zinfo показва *in vitro* бактерицидна активност спрямо най-честите причинители при CAP, включително *S. Pneumoniae* и метицилин-чувствителни щамове *Staphylococcus aureus* (MSSA). Той е ефективно лечение при пациенти, хоспитализирани с CAP, включително тези с риск от неуспех от лечението и/или с непоносимост/противопоказания за най-често използваните антибиотици. Zinfo показва, че е също толкова ефективен при лечение на пневмония, придобита в обществото, като ceftriaxone в проучванията FOCUS и по-ефективен от ceftriaxone, в проучването при азиатски пациенти с CAP (ASIA CAP). Има доказана ефикасност при осигуряване на клинично лечение и ранен клиничен отговор сред редица подгрупи пациенти. Ранният клиничен отговор може потенциално да доведе до икономии чрез намалена продължителност на болничния престой и по-кратка продължителност на интравенозната антибиотична терапия. Zinfo показва очаквания профил на безопасност, свързан с цефалоспориновия клас антибиотици. Zinfo последователно постига числено по-висока степен на клинично излекуване и микробиологичен успех спрямо *S. pneumoniae* и MSSA при CAP, в сравнение с ceftriaxone 1g, както и висока степен на клинично излекуване независимо от предшестващото антибиотично лечение на пациента и по-висока степен на клинично излекуване в сравнение с лечение с ceftriaxone.

Данните от проучването в реални условия CAPTURE потвърждават, че високите проценти на клинично излекуване, наблюдавани в клиничните изпитвания със Zinfo се наблюдават и в реални условия и се запазват постоянни при отделните подгрупи пациенти, включително пациенти със съпътстващи заболявания, както и когато се използва като първа или втора линия на лечение.

Данни за безопасност



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Най-честите нежелани реакции, възникващи при $\geq 3\%$ от пациентите, лекувани със Zinforo са диария, главоболие, гадене и сърбеж и като цяло са леки или умерени по тежест. Може да се наблюдава също и заболяване, свързано с *Clostridium difficile* (CDAD) и тежки реакции на свръхчувствителност.

Данни за сравнителни алтернативи

Основна сравнителна алтернатива, използвана в регистрационните клинични изпитвания със Zinforo, е ceftriaxone.

Сравнителните алтернативи, включени в cost-consequences модела при начално емпирично лечение на умерена до тежка CAP, базирани на клиничните указания за лечение и местните терапевтични практики, и включени в ПЛС, са следните:

- ceftriaxone 1 g на 24 часа
- levofloxacin 500 mg на 24 часа/над 18 год./
- moxifloxacin 400 mg на 24 часа/над 18 год./

За всеки компаратор е използвана дозата, прилагана в клиничните изпитвания.

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Zinforo се реимбурсира в Германия без да е извършена оценка от G-BA, тъй като очакваните разходи за задължителната здравноосигурителна система са ниски.

Приложен анализ

Разработен е модифициран анализ разход-минимум (CMA): разход-последствие, CCA за оценка на разход-ефективност на ceftaroline fosamil срещу различни сравнителни терапии и емпирично лечение на умерена до тежка CAP, основан върху обобщени данни от три клинични изпитвания фаза III (FOCUS 1 и 2, ASIA CAP) както и на мрежов мета-анализ. В допълнение е извършен и анализ на стойностното съотношение на лекарствения продукт спрямо прага на рентабилност. Анализът използва перспективата на заплащащата институция – болничните лечебни заведения. Времевият хоризонт на анализа е съобразен с клиничната картина, всички важни бъдещи различия в разходите и резултатите между



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



алтернативите са идентифицирани. Приложен е модел дърво на решенията. Пациентите, приети с умерена до тежка САР, получават начална емпирична IV терапия с ceftaroline или сравнителна терапия за 4 дни преди да се изготви клинична и микробиологична оценка. На ден 4, част от пациентите се оценяват като отговорили на първоначалното антибиотично лечение. Използвани са сравнителни алтернативи, включени в клиничните изпитвания и в проведен мрежов мета-анализ Ceftriaxone, Moxifloxacin, Levofloxacin. Резултатите от анализа разход-последствие при лечение на САР показват, че Zinfo (INN Ceftaroline fosamil) е с висока стойностна ефективност, като инкременталните разходи за един пациент спрямо всички терапевтични алтернативи са под прага на рентабилност. Допълнителна полза за бюджета на болничните заведения е и по-ранното изписване на пациенти на ден 4-ти от лечението и съответно спестяване на разходите за тях. Тези резултати се потвърждават и от проведения анализ на чувствителността.

Анализи на подгрупи

Не е извършен анализ на подгрупи.

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени разходите за лекарствена терапия със Zinfo и със сравнителните терапевтични алтернативи. Не са включени разходи по отношение на болничния ресурс за САР, за лабораторни изследвания и хемокултури.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледната точка на заплащащата институция – бюджетите на болничните лечебни заведения. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за първата година е 24, а за петата е 185. Анализът на бюджетното въздействие показва положително бюджетно въздействие в петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Zinfo е нов цефалоспоринов антибиотик от 5-та генерация с активност срещу широк спектър Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии, които обикновено са свързани с усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (cSSTI) и (САР), включително трудни за лечение, резистентни щамове като methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* и MSSA. Zinfo е ефективно лечение при пациенти,



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



хоспитализирани с САР, включително тези, изложени на риск от неуспех на лечението и/или при наличие на непоносимост/противопоказания за приложение на най-често използваните антибиотици.

Реимбурсирането на здравната технология Zinfozo за лечение на пациенти с пневмония, придобита в обществото, води до положително въздействие върху бюджета на лечебните заведения, но здравната технология е с висока стойностна ефективност.