



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Zinforo

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

Ceftaroline fosamil

Терапевтично показание	За лечение на усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (cSSTI) 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

Усложнените инфекции на кожата и меките тъкани (сSSTI) обхващат широк спектър на тежест, който може да варира от тежки инфекции при иначе здрави пациенти, леки инфекции при пациенти със значими придружаващи заболявания или имunosупресия, животозастрашаващи и застрашаващи крайниците инфекции. Лечението на сSSTI може да варира от само антибиотична терапия до животоспасяваща и/или съхраняваща крайника хирургична операция. Пациентите със съпътстващи заболявания обикновено са с намалена способност да се борят срещу инфекциите и/или да реагират на лечението, както поради самото заболяване, така и поради паралелно приемани други лекарства. Хипергликемия, нарушен имунологичен отговор, невропатия и периферна съдова болест са основните предразполагащи фактори, водещи до застрашаващи крайниците диабетни инфекции. Пациентите с диабет са значително по-склонни да развият SSTI. Други групи пациенти, изложени на риск от сSSTI, са засегнатите от HIV и други имунодефицити, където характерни са опортюнистични инфекции от необичайни организми, които не причиняват инфекции при здрави имунокомпетентни индивиди.

Рисков фактор за сSSTI е бактериалната резистентност, която потенциално усложнява клиничното лечение, влошава прогнозата и повишава здравните разходи, независимо от тежестта на първоначалната инфекция. Нарастващото разпространение на methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) и други резистентни към едно или много лекарства Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми при сSSTI усложнява лечението при тази трудна за лечение група пациенти, тъй като е по-малко вероятно да се повлияят от стандартните антибиотици. Наличието на сSSTI значително увеличава риска от смъртност при хоспитализирани пациенти, тъй като могат да причинят прогресивно разрушаване на тъканите със значителен потенциал за загуба на меки тъкани и крайници.

Настоящият стандарт за лечение на сSSTI включва инцизия, дренаж, хирургично отстраняване, широкоспектърна антибиотична терапия и поддържащи грижи. Повечето пациенти с сSSTI се нуждаят от хоспитализация, агресивна, насочена интравенозна антибиотична терапия.

Данни за ефикасност

Ефикасността и безопасността на Zinfofo при пациенти със сSSTI е доказана в CANVAS 1 и 2 – големи, международни, двойнослепи, рандомизирани клинични изпитвания фаза III спрямо vancomycin плюс



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



aztreonam и **COVERS** - фаза III многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, сравнително проучване спрямо vancomycin и aztreonam при пациенти със cSSTI с данни за системен възпалителен отговор (SIRS) или придружаващи заболявания, свързани с нарушен имуен отговор.

Монотерапията със Zinforo в доза 600 mg на 12 часа постига висока степен на клинично излекуване при пациенти със cSSTI в проучванията CANVAS 1, CANVAS 2 и в интегрирания анализ от двете изпитвания. Монотерапията със Zinforo е с не по-малка ефикасност от тази на комбинираната терапия с vancomycin плюс aztreonam по отношение на степента на клинично излекуване, като постига висока степен на клинично излекуване и микробиологичен успех спрямо cSSTI, причинени от метицилин-чувствителни щамове *Staphylococcus aureus* (MSSA), метицилин-резистентни *S. aureus* (MRSA) и други чести причинители. Процентите на клиничен отговор по патоген на ден 3, свързан с MRSA са сходни в групата на Zinforo (81,7%, 85/104) и в групата на vancomycin плюс aztreonam (77,4%, 65/84). Разликата в процентите на клиничния отговор по патоген при MSSA е значително по-висока в групата на Zinforo (71,8%, 102/142), отколкото в групата на vancomycin плюс aztreonam (60,1%, 92/153). Ранният клиничен отговор може потенциално да доведе до икономии чрез намалена продължителност на болничния престой и по-кратка продължителност на интравенозната антибиотична терапия. При post-hoc анализ, сравняващ клиничните резултати на CANVAS 1 и 2 с **COVERS**, степента на клинично излекуване е сходна при схемите със Zinforo 600 mg на 8 часа и 600 mg на 12 часа, при пациенти с cSSTI с $\geq$ системни възпалителни симптоми и системен възпалителен отговор (SIRS), което показва, че дозата 600 mg на 12 часа е стабилна терапевтична схема за повечето пациенти с cSSTI.

Данните от проучването в реални условия CAPTURE потвърждават, че високите проценти на клинично излекуване, наблюдавани в клиничните изпитвания със Zinforo се наблюдават и в реални условия и са постоянни при различните видове инфекции и подгрупи пациенти, включително пациенти със съпътстващи заболявания (бъбречна недостатъчност, захарен диабет, затлъстяване), и когато се използват като първа или втора линия на лечение. Клиничният успех е постоянен при различните видове инфекции - при пациенти с голям абсцес е 79%, при пациенти с дълбок/обширен целулит - 85%, при пациенти с инфектирани хирургични рани - 89% и при пациенти с инфектирани язви - 81%.

Данни за безопасност

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



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



тежест. Може да се наблюдава също и заболяване, свързано с *Clostridium difficile* (CDAD) и тежки реакции на свръхчувствителност.

Данни за сравнителни алтернативи

Основните сравнителни алтернативи, използвани при лечение на cSSTI в регистрационните клинични изпитвания със Zinforo са vancomycin и aztreonam.

Сравнителните алтернативи, включени в cost-minimization модела при cSSTI, базирани на клиничните указания за лечение и местните терапевтични практики и включени в ПЛС, са следните:

- vancomycin 1 g на 12 часа
- linezolid 600 mg на 12 часа
- tigecycline 50 mg на 12 часа
- clindamycin 600 mg на 8 часа

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

Проведена е оценка на здравната технология от HAS (Франция), AWMSG (Уелс) и SMC (Шотландия). Здравната технология се препоръчва и от трите здравни институции с определени ограничения.

Приложен анализ

Приложен е анализ разход-минимум (CMA), тъй като се касае за сравнителни алтернативи с неналични/липсващи преки сравнителни проучвания за превъзходства на терапевтичните резултати. В допълнение е извършен и анализ на стойностното съотношение на лекарствения продукт. Измерители на резултата са първоначален успех на антибиотичната терапия, отговор на терапията на ден 3, преминаване към перорален антибиотик и изписване на ден 4, неуспех на първоначалната антибиотична терапия. Перспективата е на заплащащата институция - болничните лечебни заведения. Времевият хоризонт на анализа е съобразен с клиничната картина и всички важни бъдещи различия в разходите и резултатите между алтернативите са идентифицирани. Приложен е модел дърво на решенията. Пациентите първоначално получават 3-дневен курс антибиотична



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



терапия, след което се оценяват клинично за наличие на отговор. Сравнителните алтернативи, включени в модела, са тези от проведените клинични изпитвания и от мрежови метаанализи, които доказват сравним профил на ефикасност и безопасност, vancomycin, linezolid, tigecycline, clindamycin. Резултатите от проведеният анализ разход-минимум при лечение на cSSTI демонстрират, че Zinfo (INN Ceftriaxone fosamil) е с висока стойностна ефективност, като инкременталните разходи за един пациент спрямо всички терапевтични алтернативи са под зададения праг на рентабилност. Допълнителна полза за бюджета на болничните заведения е и по-ранното изписване на пациенти на ден 3-ти от лечението и съответно спестяване на разходите за тях. Тези резултати се потвърждават и от анализа на чувствителността.

Анализи на подгрупи

Не е извършен анализ на подгрупи.

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени разходите за лечение със Zinfo и със сравнителните терапевтични алтернативи. Не са включени разходи по отношение на болничният ресурс за cSSTI, разходи 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 31, а за петата е 123. Анализът на бюджетното въздействие показва минимално въздействие върху бюджета на лечебните заведения в петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Zinfo е ефективна алтернатива за пациенти с cSSTI, 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 Zinfo за лечение на усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (cSSTI), води до положително въздействие върху бюджета на лечебните заведения. Въпреки това, Zinfo е високо стойностно-ефективна здравна технология, тъй като инкременталните разходи за нея са много по-ниски от прага на стойностна ефективност.