



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок

**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
цефтазидим/авібактам**

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Дані, надані у висновку, актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 27.06.2022

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 27.06.2022 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ЗАВІЩЕФТА, порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 2000 мг/500 мг; по 10 флаконів у картонній коробці.

РП UA/17440/01/01 від 29.05.2019 по 29.05.2024.

Виробник - Глаксо Оперейшнз ЮК Лтд Трейдінг ес Глаксо Веллком Оперейшнз, Велика Британія; ЕйСіЕс Добфар С.п.А., Італія.

Заявник - Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ЗАВІЩЕФТА.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Цефтазидим/авібактам (Ceftazidime and beta-lactamase inhibitor).

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

¹<http://www.drlez.com.ua/>

Діюча речовина - 1 флакон містить 2329,7 мг цефтазидиму пентагідрату, що еквівалентно 2000 мг цефтазидиму, та 543,5 авібактаму натрію, що еквівалентно 500 мг авібактаму.

5) форма випуску:

Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Цефтазидим/авібактам вводять шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 120 хвилин у необхідному об'ємі для інфузійної терапії.

Цефтазидим/авібактам є комбінованим лікарським засобом; у кожному флаконі міститься 2 г цефтазидиму й 0,5 г авібактаму в фіксованому співвідношенні 4 : 1. Рекомендації щодо дозування ґрунтуються тільки на одному компоненті – цефтазидимі.

Для дорослих пацієнтів з ґр(-) аеробними інфекціями та розрахунковим кліренсом креатиніну >50 мл/хв при обмеженому виборі антибактеріальної терапії – по 2000/500 мг (цефтазидим/ авібактам) кожні 8 годин (тривалість інфузії 2 години). Тривалість лікування залежить від тяжкості інфекції, патогену(-ів), клінічного та бактеріологічного перебігу захворювання. Досвід застосування лікарського засобу понад 14 діб дуже обмежений.

Для дорослих пацієнтів з госпітальною пневмонією, в тому числі пневмонією, асоційованою з ШВЛ та розрахунковим кліренсом креатиніну >50 мл/хв - по 2000/500мг (цефтазидим/ авібактам) кожні 8 годин (тривалість інфузії 2 години) впродовж 7-14 днів.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

РП UA/17440/01/01 від 29.05.2019 по 29.05.2024.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефтазидим, комбінації. Код АТХ J01D D52.

Цефтазидим інгібує синтез пептидоглікану клітинної стінки бактерій в результаті взаємодії з пеніцилінзв'язувальними білками, що призводить до лізису та загибелі клітин бактерій. Авібактам – інгібітор бета-лактамаз не бета-лактамною структури. Авібактам утворює ковалентний зв'язок з ферментом, який не піддається гідролізу. Він інгібує бета-лактамази класів А і С та деякі бета-лактамази класу D за класифікацією Ambler, в тому числі бета-лактамази розширеного спектра, КРС та ОХА-48 карбапенемази, а також ферменти AmpC. Авібактам не інгібує бета-лактамази класу В (метало-бета-лактамази) і не здатний інгібувати багато бета-лактамаз класу D.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Лікування ШВЛ-асоційованої госпітальної пневмонії у дорослих.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

Завіцефту застосовують для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:

- ускладнені внутрішньочеревні інфекції;
- ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит;
- госпітальна пневмонія, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію.

Лікування пацієнтів з бактеріємією, яка виникає у зв'язку з або ймовірно пов'язана з будь-якою з перерахованих вище інфекцій.

Завіцефту також застосовують для лікування інфекцій, спричинених аеробними грамнегативними мікроорганізмами, у дорослих і дітей віком від 3 місяців, які мають обмеження щодо варіантів лікування.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

У досьє зазначено, що наказом МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» визначено ряд пріоритетів, під які підпадає показання до медичного застосування цефтазидиму/авібактаму, а саме:

- Підвищення якості та доступності надання медичних послуг пацієнтам у невідкладних станах.

- Підвищення доступності основних (життєво необхідних) лікарських засобів.

- Першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, контролю та лікування інфекційних захворювань.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету:

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

У досьє зазначено, що пневмонія, асоційована із штучною вентиляцією легень (далі - ШВЛ-асоційована пневмонія; виникає через 48 годин від моменту початку ШВЛ) є найпоширенішою нозокоміальною інфекцією у відділеннях інтенсивної терапії (далі – ВІТ), становить реальну загрозу життю пацієнта і потребує інтенсивного лікування за допомогою фактично обмеженого спектру ефективних антибактеріальних засобів. Дана медична проблема характеризується продовженням тривалості ШВЛ та продовженням строків перебування у ВІТ, збільшенням лікарняних витрат та високою летальністю. ШВЛ-асоційована пневмонія є фактором, який визначає використання антибіотиків у ВІТ². Нозокоміальні інфекції характеризуються специфічними збудниками, які останніми роками збільшують свою резистентність до наявного арсеналу антибіотиків. До найпоширеніших збудників ШВЛ-асоційованої пневмонії можна віднести грамнегативні (далі - Гр (-)) мікроорганізми за даними публікації DR Park et al., 2005: *P. aeruginosa* (28%), *Enterobacteriaceae* (14%), *Haemophilus species* (10%), *Acinetobacter species* (8%)³.

ВООЗ наголошує на тому, що деякі збудники нозокоміальних інфекцій несуть значну загрозу здоров'ю пацієнтів і являють собою проблему національного та міжнародного масштабу. Ці бактерії мають високий ступінь антибіотикорезистентності, важко лікуються, пов'язані із високою летальністю і мають здатність поширювати антибіотикорезистентність через мобільні генетичні елементи. Одними з таких представників є карбапенемрезистентні Гр (-) бактерії: карбапенемрезистентні *Enterobacteriaceae* (далі – CRE) (наприклад, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*); *Acinetobacter baumannii* (далі – CRAB) та *Pseudomonas aeruginosa* (далі – CRPsA)⁴. Зазначені мікроорганізми віднесені ВООЗ до критичної категорії, тобто це мікроорганізми з високою резистентністю до антибіотиків⁵. У 2019 році ВООЗ, з урахуванням світової тенденції до зростання антибіотикорезистентності, визначило список клінічно важливих антибіотиків. Цефтазидим/авібактам віднесено до найвищої категорії клінічно важливих антибіотиків – «критично важливі» (англ. critically important)⁶.

У досьє зазначено, що на сьогодні відсутні офіційні статистичні дані в системі МОЗ України, за якими б можна було обчислити кількість пацієнтів з ШВЛ-асоційованою госпітальною пневмонією. Заявником було проведено опитування спеціалістів Центру громадського здоров'я МОЗ, Інституту серця МОЗ України, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», Інституту раку, Національної дитячої спеціалізованої лікарні МОЗ України «ОХМАТДИТ», КНП «Олександрівська клінічна

²Fernando, Shannon M et al. "Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients-a systematic review and meta-analysis." Intensive care medicine vol. 46,6 (2020): 1170-1179. doi:10.1007/s00134-020-06036-z

³Park, David R. "The microbiology of ventilator-associated pneumonia." Respiratory care vol. 50,6 (2005): 742-63; discussion 763-5

⁴Guidelines for the Prevention and Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in Health Care Facilities. World Health Organization, 2017

⁵Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017(WHO/EMP/IAU/2017.12). (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO)

⁶Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

лікарня м. Києва», КНП «Київська міська клінічна лікарня №17», КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечнікова», КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, КНП «Хмельницька обласна лікарня» Хмельницької обласної ради щодо коректності збору статистичних даних, коректності забору зразків та доступності визначення чутливості до антибіотиків (далі - АБ-чутливість), спектру збудників, які виділяються при ШВЛ-асоційованій пневмонії та характеристики їхньої АБ-чутливості. Відповідно до отриманих даних поточний стан справ характеризується фактично некоректним збором статистичних даних (офіційно в Україні у 2020 році зареєстровано 12 ШВЛ-асоційованих пневмоній зі 100% летальністю). Це свідчить про те, що діагнози ШВЛ-асоційованих пневмоній в Україні реєструються лише у крайніх випадках. Бактеріологічні паспорти у відділеннях офіційно відсутні. Відповідно, офіційна статистика не буде віддзеркалювати реального стану проблеми в Україні. Стосовно доступності тестів на антибіотикочутливість, то не у всіх випадках заклади можуть дотримуватися рекомендацій EUCAST. Як правило, це пов'язано із обмеженістю матеріальних ресурсів. Бактеріологічна картина у відділеннях характеризується мультирезистентністю (більше 25%) та карбапенемрезистентністю зокрема (40-50%). З урахуванням вищезазначених нюансів за оцінками опитаних експертів спектр найпоширеніших збудників (респіраторні зразки) при ШВЛ-асоційованій пневмонії виглядає наступним чином: *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*.

Заявником були проведені орієнтовні розрахунки потреби у заявленому лікарському засобі для лікування пацієнтів з ШВЛ-асоційованою пневмонією, спираючись на доступну опубліковану інформацію. Для розрахунків були використані дані аналітичних панелей щодо кількості зайнятих ШВЛ-апаратів, дані щодо поширеності ШВЛ-асоційованої пневмонії⁷ та дані щодо відсотку панрезистентного збудника *P. aeruginosa* за результатами публікації Werarak et al., 2010⁸. Отже, за розрахунками заявника очікувана кількість пацієнтів для сценарію, коли збудник ШВЛ-асоційованої пневмонії буде нечутливий до всіх наявних в арсеналі схем емпіричної антибіотикотерапії і буде чутливим лише до цефтазидиму/авібактаму, складатиме ██████████ пацієнтів на рік.

За результатами звернення до заявника щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі для лікування пацієнтів з ШВЛ-асоційованою пневмонією та застосування лише частки панрезистентних *P. aeruginosa* для розрахунку очікуваної цільової популяції було отримано відповідь, що у публікації Werarak et al., 2010 при ШВЛ-асоційованій пневмонії було лише два типи ізолятів з панрезистентністю – *A. baumannii* (56/110) та *P. aeruginosa* (3/110). При цьому відповідно до чинної інструкції для медичного застосування лікарського засобу цефтазидиму/авібактаму *Acinetobacter spp* виявилися резистентними в умовах *in vitro* до даного антибіотика. Тому в контексті панрезистентних мікроорганізмів, що можуть виявити чутливість до цефтазидиму/авібактаму, при розрахунку потреби у цефтазидимі/авібактамі для лікування пацієнтів з ШВЛ-асоційованою пневмонією пропонується застосовувати дані лише щодо *P. aeruginosa* (3/110), що відповідає 2,73%.

Уповноваженим органом проаналізовано публікацію Werarak et al., 2010, в якій представлені результати проспективного, одноцентрового, обсерваційного дослідження за участі госпіталізованих дорослих пацієнтів (146 пацієнтів із госпітальною пневмонією, з них 110 пацієнтів мали ШВЛ-асоційовану пневмонію) у лікарні Таїланду з грудня 2007 по березень 2009 року. У 61,8 % випадках причиною ШВЛ-асоційованої пневмонії був один мікроорганізм, а у 35,5% - декілька мікроорганізмів. Найбільш частим Гр (-) збудником вказаної пневмонії були:

⁷Torres, Antoni et al. "International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)." The European respiratory journal vol. 50,3 1700582. 10 Sep. 2017, doi:10.1183/13993003.00582-2017

⁸Werarak, Peerawong et al. "Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults at Siriraj Hospital: etiology, clinical outcomes, and impact of antimicrobial resistance", JMed Assoc Thai 2010 93 (Suppl. 1): S126-138.

A. baumannii (50,9% (56/110), з них панрезистентні – 42,7% (47/110)),
P. aeruginosa (34,5% (38/110), з них панрезистентні – 2,7% (3/110)),
S. aureus (12,7% (12/110), з них MRSA – 5,5% (6/110)),
K. pneumoniae (24,5% (27/110), з них ESBL-producing – 19,1% (21/110)),
E. coli (6,4% (7/110), з них ESBL-producing – 2,7% (3/110)).

Для розрахунку потреби заявником були вилучені дані лише для панрезистентної *P. aeruginosa*, однак не враховані дані щодо *K. pneumoniae* (24,5%, з них ESBL-producing – 19,1%). Як відомо, основними механізмами стійкості до антибіотиків у *K. pneumoniae* є експресія бета-лактамаз розширеного спектру (ESBL), що надає стійкість до пеніцилінів, цефалоспринів і монобактамів, і експресія карбапенемаз, яка надає стійкість до всіх бета-лактамінів, включаючи карбапенеми⁹.

Уповноважений орган провів додатково пошук інформації щодо поширеності збудників ШВЛ-асоційованої пневмонії. У публікації Zaragoza et al., 2020¹⁰ представлено дані щодо збудників ШВЛ-асоційованої пневмонії у пацієнтів ВІТ за результатами досліджень, опублікованих з 2010 по 2019 роки. У дослідженні Esperatti et al., 2010 збудниками ШВЛ-асоційованої пневмонії були: *P. aeruginosa* - 24%, *S. aureus* - 23%, *E. coli* - 7%, *Enterobacter spp.* - 6%, *H. influenzae* - 4%. Найпоширенішими збудниками у дослідженні Restrepo et al., 2013 були: *S. aureus* - 38,7%, *H. influenzae* - 23,4%, *P. aeruginosa* - 14,7%, *K. pneumoniae* - 11,5%, *E. coli* - 11,1%. У дослідженні Quartin et al., 2013 збудниками були: *S. aureus* - 60,3% *P. aeruginosa* - 9,4%, *Acinetobacter spp.* - 7,3%, *Klebsiella spp.* - 6,8% *Enterobacter spp.* - 5,1%. У дослідженні Martín-Loeches et al., 2015 збудниками були: *P. aeruginosa* - 24%, з них мультирезистентні - 61%, *S. aureus* - 24% *Klebsiella spp.* - 14% *Enterobacter spp.* - 12% *E. coli* - 11%. У дослідженні ECDC, 2019 збудниками були: *P. aeruginosa* - 20,8%, *S. aureus* - 17,8%, *Klebsiella spp.* - 16,1%, *E. coli* - 13,3%, *Enterobacter spp.* - 10,3%. У дослідженні ENVIN-HELICS, 2017 збудниками були: *P. aeruginosa* - 23,8%, *S. aureus* - 13,5%, *Klebsiella spp.* - 10,3%, *E. coli* - 9,1%, *Enterobacter spp.* - 8,6%. У дослідженні Pulido et al., 2018 збудниками були: *P. aeruginosa* - 21,1% *A. baumannii* - 17,9% *K. pneumoniae* - 15,6% *S. aureus* - 13,3% *E. coli* - 7,8%. У дослідженні Huang et al., 2018 найпоширенішими збудниками були: *A. baumannii* - 33,9%, *K. pneumoniae* - 23,6%, *P. aeruginosa* - 19,8%, *S. aureus* - 7,1%, *S. maltophilia*, 3,8%. Найпоширенішими збудниками ШВЛ-асоційованої пневмонії серед пацієнтів в дослідженні Ibn Saied et al., 2019 були: *P. aeruginosa* - 33,5%, *Enterobacteriaceae* - 32,3%, *S. aureus* - 19%, *S. pneumoniae* - 4,9%, *S. maltophilia* - 4,7%. Таким чином, спектр збудників ШВЛ-асоційованої пневмонії та їх поширеність варіюються за даними різних досліджень серед пацієнтів з ШВЛ-асоційованою пневмонією, які лікуються у ВІТ. Додатково необхідно зазначити, що серед вказаних даних не зазначений відсоток панрезистентних мікроорганізмів.

Уповноважений орган звернувся до ГО «Асоціація анестезіологів України» щодо інформації та експертної думки про поширеність ШВЛ-асоційованої госпітальної пневмонії, частоти мультирезистентних мікроорганізмів до доступних в Україні антибіотиків у таких пацієнтів.

Як зазначено у листі визначити точну, або навіть, орієнтовну кількість частоти вентилятор-асоційованої пневмонії у пацієнтів ВІТ України практично неможливо, через відсутність адекватної статистичної звітності щодо виникнення даного ускладнення під час лікування у ВІТ. Статистична документація, що подається та аналізується статистичними відділами лікувальних закладів, у більшості випадків відображає основне захворювання (патологію), з приводу якого пацієнт госпіталізований і часто не відображає ускладнення, які виникають під час лікування. Згідно даних більшості наукових публікацій країн Європейського Союзу та США, нозокоміальна пневмонія є найбільш частим нозокоміальним ускладненням у пацієнтів ВІТ (частота близько 40%). В той же

⁹Cillóniz, C., Dominedò, C. & Torres, A. Multidrug Resistant Gram-Negative Bacteria in Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care* 23, 79 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2371-3>

¹⁰Zaragoza, Rafael et al. "Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU." *Critical care* (London, England) vol. 24,1 383. 29 Jun. 2020. doi:10.1186/s13054-020-03091-2.

час екстраполювати ці дні на українські реалії неправильно, оскільки тяжкість стану пацієнтів, які лікуються у ВІТ країн високого економічного розвитку є значно вищою, порівняно з ВІТ України. В той же час, частота розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії у хворих, які перебувають на тривалій ШВЛ у ВІТ нашої країни та інших країн суттєво не відрізняється та становить в середньому від 20 до 50%.

За даними з листа ГО «Асоціація анестезіологів України» в середньому у ВІТ України за рік проходять лікування 484 317 пацієнтів, з них на тривалій (понад 3 доби) ШВЛ – 16 643 хворих (3,44%), з них вентилятор-асоційована пневмонія розвинулась більше ніж у 6 500 хворих. Летальність пацієнтів, які потребували тривалої ШВЛ становить 30,83%. Високий показник летальності даної категорії пацієнтів обумовлений не лише розвитком вентилятор-асоційованої пневмонії, а і тяжкістю основного захворювання, яке і призводить до потреби у проведенні тривалої респіраторної підтримки. В той же час, розвиток нозокоміальних ускладнень в цілому, та вентилятор-асоційованої пневмонії зокрема, призводить до зростання ризику смерті.

Також згідно узагальнених результатів дослідження “Інфекційні хвороби, пов’язані з наданням медичної допомоги та використання антимікробних засобів: пілотне дослідження одномоментної поширеності в Україні” (Аркадій Водяник, 2021) в Україні виявлено надзвичайні високі рівні стійкості (66-100%) до цефалоспоринов III покоління, фторхінолонів, глікопептидів та карбапенемів у всіх виділених патогенів при діагностованій інфекційній хворобі, пов’язаній з наданням медичної допомоги. Згідно даних ВООЗ (*Central Asian and European Surveillance Resistance. Annual report 2020*)¹¹, мультирезистентні штами, які виділені з крові та спинномозкової рідини, в Україні зустрічаються серед Гр (-) збудників з такою частотою: *K. pneumoniae* (71%), *A. baumannii* (76%), *P. aeruginosa* 42% (слід інтерпретувати з обережністю). За даними власних досліджень спеціалістів ГО «Асоціація анестезіологів України», частота виділення полірезистентних штамів *P. aeruginosa* у ВІТ з високим госпіталітетом, перевищує 70%.

Додатково була знайдена публікація Кучинської І.А., 2021¹², в якій зазначено, що серед найпоширеніших мікроорганізмів, що спричиняють вентилятор-асоційовану пневмонію у ВІТ, виділяють тетраду MDROs (*Multidrug Resistant Organisms*), до якої відносяться *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та метицилін-резистентний *S. aureus*, дані збудники залишаються на сьогодні лідерами у поширенні захворюваності.

За даними публікації Parazian et al., 2020¹³ спектр мікроорганізмів, які викликають вентилятор-асоційовану пневмонію, змінюються залежно від багатьох факторів, включаючи тривалість ШВЛ, тривалість перебування у стаціонарі та ВІТ до розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії, час початку антибіотикотерапії та кумулятивний вплив антибіотиків, місцеву екологію та виникнення будь-яких потенційних епідемічних явищ у кожному окремому ВІТ. Найпоширеніші Гр (-) мікроорганізмами, які викликають вентилятор-асоційовану пневмонію, є *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* та *Acinetobacter spp*; *S. aureus* є основним Гр (+) збудником.

Отже, за результатами проведеного додаткового пошуку епідеміологічних даних щодо ШВЛ-асоційованої пневмонії в світі та в Україні, зокрема щодо захворюваності, спектру збудників, чутливості збудників до антибактеріальних засобів тощо, встановлена обмеженість даних, що ускладнює оцінку цільової популяції пацієнтів та призводить до невизначеності у потребі лікарського засобу для системи охорони здоров’я.

¹¹<https://apps.who.int/iris/handle/10665/345873>

¹²Кучинська І.А. Вентилятор-асоційована пневмонія: еволюція поглядів на проблему [Електронний ресурс] / Кучинська І.А. // Спеціалізований медичний портал Health-ua.com. Режим доступу: <https://health-ua.com/article/68325-ventilyatorasotcjovana-pnevmoniya-evolyutsya-poglyadv-naproblemu> - Назва з екрана.

¹³Parazian, L., Klompas, M., & Luyt, C. E. (2020). Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive care medicine*, 46(5), 888–906. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05980-0>

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів.

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти з ШВЛ-асоційованою пневмонією, спричиненою збудником, чутливим до цефтазидим/авібактаму, але нечутливим до наявних антибіотиків, що входять до схем емпіричного лікування.

Втручання (I, intervention) - цефтазидим/авібактам.

Компаратор (C, comparator) - схеми антибіотикотерапії, що включають три антибіотики (один – проти метицилінрезистентного золотистого стафілококу (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, далі - MRSA), інші два з антипсевдомонадною активністю).

Кінцеві точки (O, outcomes) - клінічне покращення/відповідь та загальна смертність.

Тип дослідження (S, study type) - РКД 3 фази. У разі наявності опублікованих результатів декількох РКД третьої фази пошук проводили з метою визначення систематичних оглядів з мета-аналізами.

Цільовою популяцією для застосування лікарського засобу цефтазидиму/авібактаму є пацієнти ВІТ, які відповідають всім наступним критеріям: перебувають на ШВЛ довше 48 годин; пневмонія розвинулась щонайменше через 48 годин від початку ШВЛ; збудником є карбапенемрезистентна *Gr (-)* флора, що не чутлива до компонентів доступних в Україні схем емпіричного лікування; емпіричне лікування на момент отримання даних бактеріологічного посіву та даних антибіотикочутливості не призвело до покращення клінічних результатів.

Тобто, в рамках поданого досьє цефтазидим/авібактам подавався за показанням лікування ШВЛ-асоційованої пневмонії, а саме того її випадку коли будуть виконані три умови одночасно: **(1)** емпірична антибіотикотерапія не призвела до покращення клінічного стану пацієнта на час отримання даних про етіологічного збудника хвороби та даних про антибіотикочутливість; **(2)** результати антибіотикочутливості свідчать про резистентність збудника до кожного антибіотика схем емпіричного лікування, доступного в Україні; **(3)** збудник одночасно виявив чутливість до цефтазидиму/авібактаму.

Щодо обґрунтування вибору компаратора у досьє було зазначено, що застосування лікарського засобу цефтазидим/авібактам пропонується у випадках, коли виконуються вищезазначені умови. Отже, у такій ситуації має змінюватися комбінація антибіотиків у складі схеми емпіричної антибіотикотерапії, щоб встигнути підібрати ту комбінацію антибіотиків, що дасть клінічну відповідь. При цьому інтервал до зміни наступної схеми очікувано буде складати 3 доби – період, коли можна робити висновки про клінічну ефективність/неефективність підбраної схеми лікування.

За даними досьє наразі відсутній затверджений уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при лікуванні ШВЛ-асоційованої пневмонії. При веденні такого пацієнта необхідно орієнтуватися на рекомендації міжнародних настанов, а саме на алгоритм, при якому на етапі емпіричної терапії ШВЛ-асоційованих пневмоній буде призначатися 2 антипсевдомонадних антибіотика та антибіотик з анти-MRSA активністю.

*Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом були проаналізовані дані міжнародних клінічних настанов та настанов наукових товариств з метою верифікації даних щодо терапії ШВЛ-асоційованої пневмонії. Згідно настанови “Лікування дорослих із госпітальною пневмонією та пневмонією, пов’язаною зі штучною вентиляцією легень: рекомендації з клінічної практики 2016 року, розроблені Товариством інфекційних захворювань Америки та Американським торакальним товариством” (Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society)¹⁴ рекомендованими варіантами емпіричного лікування клінічно підозрюваної ШВЛ-асоційованої пневмонії у відділеннях, де необхідне емпіричне покриття MRSA та подвійне антипсевдомональне/*Gr(-)* покриття, є: група А - *Gr(+)* антибіотики з анти-MRSA*

¹⁴<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981759/>

активністю, група В - Гр(-) антибіотики з антипсевдомонадною активністю (бета-лактамі лікарські засоби), група С - Гр(-) антибіотики з антипсевдомонадною активністю (не-бета-лактамі лікарські засоби).

Згідно клінічної настанови "Госпітальна пневмонія та вентилятор-асоційована пневмонія (дорослі)" (Hospital-acquired Pneumonia & Ventilator-associated Pneumonia (Adults) Clinical Guideline/ Version No.: 1.0/ Approval date: 10 May 2018)¹⁵ при високому ризику мультирезистентності мікроорганізмів та тяжкій госпітальній/ШВЛ-асоційованій пневмонії рекомендовані: піперацилін/тазобактам ТА гентаміцин ТА ванкоміцин (у випадку тяжкого сепсису або колонізації MRSA або Гр (+) збудників в мокроті). Загальна рекомендована тривалість прийому антибіотиків становить 5-7 днів.

У листі відповіді на запит уповноваженого органу від ГО «Асоціація анестезіологів України» щодо реальної медичної практики лікування пацієнтів, у яких пневмонія розвинулась щонайменше через 48 годин від початку ШВЛ зазначається, що при встановленні діагнозу вентилятор-асоційована пневмонія, пацієнту якнайшвидше слід призначити емпіричну антибактеріальну терапію, виходячи з даних мікробіологічного паспорту відділення, в якому виникло дане ускладнення. До призначення антибактеріального лікарського засобу пацієнту необхідно провести забір мокроті або бронхо-альвеолярного лаважу для мікробіологічного дослідження.

Враховуючи відсутність бактеріологічних лабораторій у деяких лікарнях, пацієнту у більшості випадків буде призначатися 1-2 антипсевдомонадних антибіотика та в деяких випадках (у ВІТ з високою частотою виділення штамів MRSA) антибактеріальний лікарський засіб з анти-MRSA активністю в якості емпіричної терапії. Якщо на момент отримання даних мікробіологічного дослідження пацієнт продемонструє клінічне покращення, то незважаючи на результати посіву та антибіотикочутливості, схема емпіричного лікування не буде змінюватися у більшості лікувальних закладів України.

Якщо пацієнт не досягає клінічного покращення (емпірична антибактеріальна терапія неефективна) і результати мікробіологічного дослідження свідчать про те, що Гр(-) збудники полірезистентні або панрезистентні, продовжується терапія комбінацією 2 антибіотиками найбільш широкої дії. Оцінку ефективності призначеної емпіричної антибактеріальної терапії слід проводити через 72 години. Якщо стан пацієнта не змінюється або погіршується, антибактеріальну терапію необхідно змінити, бажано до результатів мікробіологічного дослідження (за можливості його проведення).

Відповідно до рекомендацій настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 (далі - Настанова), при виборі компаратора у випадку відсутності затверджених клінічних протоколів в Україні або вони є застарілими, потрібно надати докази того, що обраний компаратор регулярно застосовується в клінічній практиці в Україні, має відповідне показання до застосування для відповідної категорії населення. Джерела інформації про реальну поточну клінічну практику для обґрунтування вибору компаратора можуть включати: перелік гарантованих лікарських засобів, послуг, що фінансуються за кошти державного бюджету, стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи, клінічні настанови, консультації з клінічними експертами, дані електронної системи охорони здоров'я, маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів (інших медичних технологій).

Отже, враховуючи вищевикладене, та визначену популяцію у досьє, а саме: пацієнти із ШВЛ-асоційованою пневмонією, коли емпірична терапія не призвела до покращення клінічного стану пацієнта на час отримання даних про етіологічного збудника хвороби та даних про антибіотикочутливість (72 години після забору зразка), результати антибіотикочутливості свідчать про резистентність збудника до кожного антибіотика,

¹⁵https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/477770b0-8029-42af-9464-924fd2484219/HAP%2BVAP%2BClinical%2BGuideline%2B%28Adults%29_2020.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSP ACE-477770b0-8029-42af-9464-924fd2484219-o2He0qz

доступного в Україні, схем емпіричного лікування, збудник виявив чутливість до цефтазидиму/авібактаму, підхід до вибору компаратора при таких змодельованих умовах є прийнятним, беручи до уваги високий ступінь невизначеності щодо даних реальної клінічної практики.

Заявником був проведений пошук доказових даних щодо ефективності та безпеки цефтазидиму/авібактаму при лікуванні ШВЛ-асоційованої пневмонії, спричиненої збудником чутливим до цефтазидиму/авібактаму та нечутливим до компонентів схем емпіричної антибіотикотерапії у дорослих. Критеріями включення були систематичні огляди з мета-аналізами; дослідження, в яких досліджувалися терапевтичні дози цефтазидиму/авібактаму; рандомізовані клінічні дослідження (далі - РКД) 3 фази; опубліковані результати клінічної відповіді та загальної смертності. У базах даних PubMed та Cochrane Library було виявлено 54 цитати. Після виключення дублікатів подальшій вичитці за заголовками та абстрактами підлягало 45 цитат. Під час вичитки за назвами та абстрактами було виключено 42 з 45 цитат, відібраних під час пошуку. За результатами вичитки повнотекстових публікацій всі 3 публікації були відхилені заявником. За результатами пошуку заявником було встановлено, що не існує доказових даних, які б відповідали визначеному PICOS. Також було встановлено, що єдине РКД фази 3, яке досліджувало застосування цефтазидиму/авібактаму при ШВЛ-асоційованій пневмонії – дослідження REPROVE, яке наближене до пошукового запиту за популяцією (частково), методом втручання та результатами, але різниться компаратором. У дослідженні REPROVE цефтазидим/авібактам порівнювали з меропенемом, за умови, що збудник був чутливий до цефтазидиму/авібактаму і до меропенему. За твердженням заявника за умови призначення цефтазидиму/авібактаму для лікування дорослих з ШВЛ-асоційованою пневмонією у випадку, коли збудник нечутливий до всіх наявних АБ схем емпіричної терапії і чутливий до цефтазидиму/авібактаму можна опосередковано орієнтуватися на результати ефективності, отримані в дослідженні REPROVE. Результати даного дослідження наведені в публікації *Torres et al., 2018*¹⁶.

Дослідження REPROVE було міжнародним (23 країни), мультицентровим (126 центрів), рандомізованим, в паралельних групах, з подвійним засліпленням (засліплювалися учасники дослідження, надавачі медичних послуг, дослідники та ті, хто оцінював результати), із подвійною імітацією (double-dummy), фази 3 та дизайном «non-inferiority». Метою дослідження було оцінити ефективність та безпеку цефтазидиму/авібактаму порівняно із меропенемом при лікуванні госпітальної пневмонії, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію. Первинною кінцевою точкою була доля пацієнтів із клінічною відповіддю на момент оцінки клінічної відповіді (21-25 день). Вторинними кінцевими точками були: клінічна відповідь на кінець лікування (7-14 день); клінічна відповідь на момент оцінки клінічної відповіді (21-25 день); загальна смертність на момент оцінки клінічної відповіді (21-25 день) та 28 день від початку лікування та інші кінцеві точки, що детально представлені у публікації.

Оскільки цефтазидим/авібактам розглядається у досьє для ситуації, коли збудник буде чутливий до нього, то у досьє заявник представив результати для популяції mMITT (microbiologically modified intent-to-treat). Популяція mMITT включала пацієнтів, у яких було коректно отримано культуру з дихальних шляхів, яка містила Гр(-) мікроорганізми, за виключенням пацієнтів, результати культури яких очікувано не дадуть відповіді на цефтазидим/авібактам (тобто пацієнти з наступними мономіробними Гр(-) м/о: будь-який представник *Acinetobacter* або *Legionella*, або *Stenotrophomonas maltophilia*, або *Elizabethkingia meningoseptica*).

У досьє були представлені результати дослідження REPROVE для популяції mMITT лише при застосуванні цефтазидиму/авібактаму щодо клінічної відповіді та загальної

¹⁶ Torres, Antoni et al. "Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial." *The Lancet. Infectious diseases* vol. 18,3 (2018): 285-295. doi:10.1016/S1473-3099(17)30747-8

смертності. Клінічна відповідь на 7-14 день була досягнута у 143/171 пацієнтів. Загальна смертність (при відсутності клінічної відповіді) на 28 день становила 17/28 пацієнтів. Представлені результати були використані для фармакоеконічного моделювання.

Заявник зробив припущення, що пацієнти, які оцінювалися щодо клінічної відповіді (англ. clinical cure) на 7-14 день (n=143), фактично мали позитивний результат лікування вже на 3-й день лікування, бо в іншому б випадку пацієнту змінили антибіотик, а не чекали б до 7-14 дня. Також заявник зробив припущення, що всі пацієнти, які вмерли через будь-які причини (n=17), належали тій групі, яка не отримала клінічної відповіді від лікування цефтазидим/авібактамом. Опубліковані дані свідчать, що популяція mMITT групи цефтазидиму/авібактаму становила 171 пацієнт. При цьому в кінці лікування (7-14 день) клінічна відповідь спостерігалася у 143 пацієнтів. В той же час відомо, що у mMITT групи цефтазидиму/авібактаму на 28 день від початку лікування сталося 17 смертей з будь-яких причин. Фактично, із опублікованих даних невідомо у кого саме із 171 пацієнта сталися ці летальні наслідки. Однак якщо взяти до уваги визначення кінцевої точки клінічна відповідь (пацієнт був живий і всі ознаки та симптоми пневмонії зникли або покращилися, так що введення всіх антибактеріальних засобів для лікування госпітальної пневмонії було припинено), то мало ймовірно, що вони сталися в групі 143 пацієнтів, які вже на 7-14 день від початку лікування фактично мали клінічне покращення, і скоріш за все, найближчим часом були переведені із ВІТ до терапевтичного відділення. З високою ймовірністю можна стверджувати, що всі 17 летальних наслідків сталися в групі пацієнтів, які не показали клінічного покращення на 7-14 день від початку лікування.

Щодо результатів аналізу безпеки заявленого лікарського засобу цефтазидим/авібактам у досьє за основу взято результати клінічного дослідження REPROVE з публікації *Torres et al., 2018*. При цьому у публікації *Torres et al., 2018* не наведено даних безпеки для популяції mMITT. Будь-які побічні реакції зустрічалися однаково як в групі, що отримувала цефтазидим/авібактам, так і в групі, що отримувала меропенем: 74,1% порівняно з 74,0% у популяції безпеки ((тобто пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного лікарського засобу). Тяжкі побічні реакції частіше зустрічалися в групі, що отримувала цефтазидим/авібактам (18,1% проти 13,6%).

У досьє у розділі опису порівняльної оцінки з безпеки зазначено, що лікарський засіб цефтазидим/авібактам включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ¹⁷.

Також у матеріалах досьє надано періодичний звіт з оцінки користі-ризиків цефтазидиму/авібактаму за даними PSUR за звітний період з 25.02.2019 по 24.02.2020, за даними якого загальний профіль «користь/ризик» цефтазидим/авібактаму залишається сприятливим. Інформація PSUR є конфіденційною.

Уповноважений орган звертався до заявника щодо необхідності представлення інформації у досьє відповідно до визначеного PICOS. Були отримані відповіді, що дослідження REPROVE включало пацієнтів із госпітальною пневмонією, включаючи пацієнтів з ШВЛ-асоційованою пневмонією. Пацієнтів із ШВЛ-асоційованою пневмонією в дослідженні REPROVE було 33,3%. За результатами дослідження REPROVE було доведено певну ефективність цефтазидиму/авібактаму при лікуванні госпітальної пневмонії, в тому числі і при лікуванні ШВЛ-асоційованої пневмонії. В дослідженні не наведено даних про значущо різну ефективність між підгрупою пацієнтів із госпітальною пневмонією за виключенням пацієнтів із ШВЛ-асоційованою пневмонією та підгрупою пацієнтів із ШВЛ-асоційованою пневмонією. Водночас при проведенні систематичного пошуку не було виявлено інших релевантних даних, які б стосувалися ефективності цефтазидиму/авібактаму саме в підгрупі пацієнтів із ШВЛ-асоційованою пневмонією. За твердженням заявника, як правило, в публікаціях публікують дані, що випадають із загального очікування навіть у разі, коли ці точки не були заздалегідь запланованими. Отже, мало ймовірно, що автори публікації не опублікували б дані про різну ефективність

¹⁷<https://list.essentialmeds.org/medicines/395>

цефтазидиму/авібактаму у відповідних підгрупах, якщо б така спостерігалася. Заявник не має аргументованих підстав вважати, що ефективність цефтазидиму/авібактаму в підгрупі пацієнтів із ШВЛ-асоційованою пневмонією буде значущо відрізнятися від ефективності у підгрупі пацієнтів із госпітальною пневмонією без ШВЛ-асоційованої пневмонії.

Уповноваженим органом проведено верифікацію даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки застосування цефтазидим/авібактаму для лікування ШВЛ-асоційованої госпітальної пневмонії у дорослих та було встановлено наступне.

Уповноваженим органом була відтворена пошукова стратегія заявника відповідно до пошукових термінів, зазначених у досьє. За результатами пошуку, проведеного уповноваженим органом, у базах PubMed та Cochrane Library було знайдено 61 публікацію, з них у PubMed 44 публікації та Cochrane - 17 публікацій. Після видалення дублікатів, вичитки за абстрактами та повнотекстової вичитки уповноважений орган не виявив інших чи додаткових доказових даних, що відповідають PICOS заявника.

Під час проведення фахової експертизи заявленого лікарського засобу уповноваженим органом було проаналізовано результати клінічного дослідження REPROVE. У дослідження в групу цефтазидиму/авібактаму було включено 356 пацієнтів, а в групу меропенему - 370 пацієнтів. Звертаємо увагу, що частка пацієнтів лише з ШВЛ-асоційованою пневмонією у дослідженні REPROVE становить 33% у групі цефтазидиму/авібактаму. Кількість пацієнтів з ШВЛ-асоційованою пневмонією у mMITT популяції не зазначена.

До мікробіологічно модифікованої ITT (mMITT) популяції (355 пацієнтів) були включені пацієнти, у яких було належним чином отримано культуру з дихальних шляхів, що містить Gr(-) мікроорганізми, за винятком пацієнтів, результати культури яких очікувано не дадуть відповіді на цефтазидим/авібактам (тобто пацієнти лише з такими Gr(-) мікроорганізмами: будь-який з видів *Acinetobacter*; або будь-який вид *Legionella*, або *Stenotrophomonas maltophilia*, або *Elizabethkingia meningoseptica*). Якщо культури з дихальних шляхів були недоступні або не ідентифікували патоген з дихальних шляхів, але Gr(-) мікроорганізм, який спричиняє пневмонію, був ідентифікований із культури крові, пацієнт відповідав вимогам до популяції mMITT. Gr(-) мікроорганізми, які були ідентифіковані у mMITT популяції, були *Klebsiella pneumoniae* (37%) і *Pseudomonas aeruginosa* (30%).

За результатами дослідження REPROVE в mMITT популяції групи цефтазидиму/авібактаму клінічної відповіді на 7-14 день досягли 143/171 (83,6%) пацієнтів, зазнали клінічної невдачі 23/171 (13,5%) пацієнтів, невизначений результат був у 5/171 (2,9%) пацієнтів. Загальна смертність на 28 день у mMITT популяції групи цефтазидиму/авібактаму становила 17/171 (9,9%) пацієнтів, з яких 6 (3,5%) пацієнтів померли через прогресування захворювання та 11 (6,4%) пацієнтів, які померли внаслідок будь-якого небажаного явища.

Дані щодо безпеки застосування цефтазидиму/авібактаму для mMITT популяції не були представлені. Як зазначено у досьє у розділі опису порівняльної оцінки з безпеки щодо запропонованого показання до застосування, заявлений лікарський засіб цефтазидим/авібактам включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ¹⁸. Звертаємо увагу, що лікарський засіб цефтазидим/авібактам включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ як антибіотик резервної групи для лікування інфекцій, спричинених карбапенемрезистентною *Pseudomonas aeruginosa* та карбапенемрезистентних *Enterobacterales*.

Уповноваженим органом за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (*Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses*)¹⁹ проведена оцінка методологічної якості даної публікації Torres et al., 2018. За результатами оцінки встановлено, що методологічна

¹⁸<https://list.essentialmeds.org/medicines/395>

¹⁹ <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

якість дослідження *REPROVE* (публікація *Torres et al., 2018*) є високою, ризик систематичної помилки в отриманих результатах незначний.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України заявлений лікарський засіб цефтазидим/авібактам включено до **чотирнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів** (затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011).

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги²⁰ відсутні галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол) щодо ведення пацієнтів з ШВЛ-асоційованою пневмонією, однак наявний **Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою»**, затверджений наказом МОЗ України від 18 травня 2022 року № 823²¹.

Цефтазидим/авібактам може призначатись:

- з метою лікування пацієнта з неускладненим циститом та обґрунтованої підозри/підтвердження наявності карбапенемрезистентні *Enterobacteriaceae* (*CRE*) у випадку неможливості призначення пацієнту фторхінолонів (ципрофлоксацин, левофлоксацин), сульфаметоксазолу/триметоприму, нітрофуранів (нітрофурантоїну) або аміноглікозидів (амікацин чи плазоміцин);
- з метою лікування пацієнта з неускладненим циститом та обґрунтованої підозри/підтвердженої наявності *P. aeruginosa* (або цефтолозан/тазобактам, або іміпенем/релебактам, або цефідерокол, або одноразове внутрішньовенне введення разової дози аміноглікозидів (амікацин або плазоміцин));
- з метою лікування пацієнта з пієлонефритом або ускладненими інфекціями сечових шляхів та обґрунтованої підозри/підтвердженої наявності *CRE* (або меропенем/ваборбактам, або іміпенем/циластатин/релебактам, або цефідерокол);
- з метою лікування пацієнта з пієлонефритом або ускладненими інфекціями сечових шляхів та обґрунтованої підозри/підтвердженої наявності *P. aeruginosa* (або цефтолозан/тазобактам, або іміпенем/циластатин/релебактам, або цефідерокол);
- у якості альтернативи меропенему з метою лікування пацієнта з інфекційною хворобою (інфекційним запаленням) поза сечовими шляхами й обґрунтованої підозри/підтвердженої наявності *CRE*;
- з метою лікування пацієнта з інфекційною хворобою (інфекційним запаленням) поза сечовими шляхами й обґрунтованої підозри або підтвердженої наявності Гр(-) з множинною резистентністю до антимікробних препаратів мікроорганізмів – *CRE* (в тому числі карбапенемази, що продукуються *K. pneumoniae* – КРС);
- з метою лікування пацієнта з інфекційною хворобою (інфекційним запаленням) поза сечовими шляхами й обґрунтованої підозри/підтвердженої наявності Гр(-) з множинною резистентністю до антимікробних препаратів мікроорганізмів - продуцентів метало-β-лактамаз;
- з метою лікування пацієнта з інфекційною хворобою (інфекційним запаленням) поза сечовими шляхами й обґрунтованої підозри/підтвердженої наявності Гр(-) з множинною резистентністю до антимікробних препаратів мікроорганізмів - продуцентів карбапенемази ОХА-48;
- з метою лікування пацієнта з інфекційною хворобою (інфекційним запаленням) поза сечовими шляхами та обґрунтованої підозри/підтвердженої наявності *P. aeruginosa* (або цефтолозан/тазобактам, або іміпенем/циластатин/релебактам).

У закладах охорони здоров'я, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, подовжена антибіотикотерапія проводиться у випадку вентилятор-асоційованої пневмонії, спричиненої *P. aeruginosa* або *Acinetobacter spp.* – 7-10 днів.

²⁰https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

²¹https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/05/2022_823_smd_rac_antybact.pdf

Відповідно до положення стандарту медичної допомоги (далі - Стандарт) для інфекцій нижніх дихальних шляхів (госпітальна пневмонія, негоспітальна пневмонія та вентилятор-асоційована пневмонія) має бути розроблена стандартна операційна процедура з адміністрування призначення антибактеріальних препаратів у закладах охорони здоров'я, що надають стаціонарну вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

Стандарт розроблений на виконання наказу МОЗ України «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах / закладах надання соціальних послуг / соціального захисту населення»²² від 03 серпня 2021 року №1614, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 11 жовтня 2021 року за № 1318/36940 затверджено Порядок профілактики інфекційних хвороб, пов'язаних з наданням медичної допомоги в закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу в стаціонарних умовах. Даним наказом визначені організаційні підходи щодо профілактики вентилятор-асоційованих пневмоній.

У досьє представлено міжнародні клінічні настанови щодо лікування ШВЛ-асоційованої пневмонії.

1. Лікування дорослих із госпітальною пневмонією та пневмонією, пов'язаною зі штучною вентиляцією легень: рекомендації з клінічної практики 2016 року, розроблені Товариством інфекційних захворювань Америки та Американським торакальним товариством (Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society, 2016)²³.

Пацієнтам з підозрою на ШВЛ-асоційовану пневмонію рекомендовано у схему емпіричної антибіотикотерапії включати лікарські засоби, які будуть активні проти *S. aureus*, *P. aeruginosa* та інших Гр(-) мікроорганізмів (сильна рекомендація, низька якість доказів).

Якщо показано емпіричне охоплення MRSA, рекомендовано застосовувати ванкоміцин або лінезолід (настійна рекомендація, докази помірної якості).

Коли показано емпіричне охоплення метицилін-чутливого *S. aureus* (далі - MSSA), а не MRSA, рекомендовано схему лікування, яка включає піперацилін-тазобактам, цефепім, левофлоксацин, іміпенем або меропенем (слабка рекомендація, докази дуже низької якості). Оксацилін, нафцилін або цефазолін є рекомендованими лікарськими засобами для лікування MSSA, але вони не є необхідними для емпіричного лікування ШВЛ-асоційованої пневмонії, якщо використовується один із вищезазначених засобів.

Рекомендовано призначати 2 антипсевдомонадні антибіотики з різних класів для емпіричного лікування підозрюваної ШВЛ-асоційованої пневмонії лише у пацієнтів із будь-якою з наступних ознак: фактором ризику резистентності до антимікробних лікарських засобів, пацієнтам у відділеннях, де >10% Гр(-) ізолятів стійкі до лікарського засобу, який розглядається як монотерапія, і пацієнти в ВІТ, де місцеві показники чутливості до антимікробних лікарських засобів недоступні (слабка рекомендація, низька якість доказів).

Рекомендовано призначати один антибіотик, активний проти *P. aeruginosa* для емпіричного лікування підозрюваної ШВЛ-асоційованої пневмонії у пацієнтів без факторів ризику резистентності до антимікробних лікарських засобів, які проходять лікування у відділенні реанімації, де <10% Гр(-) ізолятів є резистентними до лікарського засобу, який розглядається як монотерапія (слабка рекомендація, низька якість доказів).

Пацієнтам з підозрою на ШВЛ-асоційовану пневмонію слід уникати аміноглікозидів, якщо доступні альтернативні засоби з адекватною Гр(-) активністю (слабка рекомендація, низька якість доказів).

²²<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1318-21#Text>

²³Kalil, Andre C et al. "Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society." *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 63,5 (2016): e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353.

Пацієнтам з підозрою на ШВЛ-асоційовану пневмонію слід уникати колістину, якщо доступні альтернативні засоби з адекватною Гр(-) активністю (слабка рекомендація, низька якість доказів).

Рекомендованими варіантами емпіричного лікування клінічно підозрюваної ШВЛ-асоційованої пневмонії у відділеннях, де необхідне емпіричне покриття MRSA та подвійне антипсевдомональне/грамнегативне покриття є: група А - Гр(+) антибіотики з анти-MRSA активністю, група В - Гр(-) антибіотики з антипсевдомонадною активністю (бета-лактамі лікарські засоби), група С - Гр(-) антибіотики з антипсевдомонадною активністю (не-бета-лактамі лікарські засоби).

Рекомендовані варіанти емпіричного лікування наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Рекомендовані варіанти емпіричного лікування клінічно підозрюваної ШВЛ-асоційованої пневмонії у відділеннях, де необхідне емпіричне покриття MRSA та подвійне антипсевдомонадне/Гр(-) покриття

А - Гр(+) антибіотики з анти-MRSA активністю	В - Гр(-) антибіотики з антипсевдомонадною активністю: бета-лактамі	С - Гр(-) антибіотики з антипсевдомонадною активністю: не-бета-лактамі
<p><u>Глікопептиди</u> Ванкоміцин 15 мг/кг в/в кожні 8–12 годин (при тяжкому перебігу захворювання рекомендована навантажувальна доза 25–30 мг/кг × 1).</p> <p>АБО</p> <p><u>Оксазолідіони</u> Лінезолід 600 мг внутрішньовенно кожні 12 годин.</p>	<p><u>Антипсевдомонадні пеніциліни</u> Піперацилін-тазобактам 4,5 г внутрішньовенно кожні 6 годин.</p> <p>АБО</p> <p><u>Цефалоспорини</u> Цефепім 2 г внутрішньовенно кожні 8 годин, Цефтазидим 2 г внутрішньовенно кожні 8 годин.</p> <p>АБО</p> <p><u>Карбапенеми</u> Іміпенем 500 мг внутрішньовенно кожні 6 годин, Меропенем 1 г внутрішньовенно кожні 8 годин.</p> <p>АБО</p> <p><u>Монобактами</u> Азтреонам 2 г внутрішньовенно кожні 8 годин.</p>	<p><u>Фторхінолони</u> Ципрофлоксацин 400 мг внутрішньовенно кожні 8 годин, Левовфлоксацин 750 мг внутрішньовенно кожні 24 години.</p> <p>АБО</p> <p><u>Аміноглікозиди</u> Амікацин 15–20 мг/кг внутрішньовенно кожні 24 години, Гентаміцин 5–7 мг/кг внутрішньовенно кожні 24 години, Тобраміцин 5–7 мг/кг внутрішньовенно кожні 24 години.</p> <p>АБО</p> <p><u>Поліміксини</u> Колістин 5 мг/кг внутрішньовенно 1 (навантажувальна доза), потім 2,5 мг × (1,5 × CrCl + 30) внутрішньовенно кожні 12 год (підтримуюча доза), Поліміксин В 2,5–3,0 мг/кг/добу, поділено на 2 добові внутрішньовенні дози.</p>

Необхідно вибрати один Гр(+) варіант із групи А, один Гр(-) варіант із групи В та один Гр(-) варіант із групи С. Початкові дози, наведені в таблиці, можуть бути змінені для пацієнтів з печінковою або нирковою дисфункцією.

Пацієнтам з ШВЛ-асоційованою пневмонією рекомендовано 7-денний курс антибіотикотерапії, а не більш тривалий (сильна рекомендація, докази середньої якості).

2. Міжнародні рекомендації ERS/ESICM/ESCMID/ALAT для лікування госпітальної пневмонії та пневмонії, пов'язаної з вентиляцією легень: Інструкції з лікування госпітальної пневмонії (HAP)/вентилятор-асоційованої пневмонії (VAP) Європейського респіраторного товариства (ERS), Європейського товариства медицини інтенсивної терапії (ESICM), Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (ESCMID) та Латиноамериканської торакальної асоціації (ALAT) (International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT), 2017)²⁴.

Метою цих рекомендацій є надання вказівок щодо найбільш ефективних методів лікування та стратегій лікування дорослих пацієнтів з госпітальною та ШВЛ-асоційованою пневмонією.

Рекомендовано отримати дистальні кількісні зразки (перед будь-яким лікуванням антибіотиками), щоб зменшити експозицію антибіотиків у стабільних пацієнтів із підозрою на ШВЛ-асоційовану пневмонію та підвищити точність результатів (слабка рекомендація, низька якість доказів).

Рекомендовано отримати зразок нижніх дихальних шляхів (дистальний кількісний або проксимальний кількісний чи якісний посів), щоб зосередити та звузити початкову емпіричну антибіотикотерапію (настійна рекомендація, низька якість доказів).

Рекомендовано застосовувати антибіотики вузького спектру дії (ертапенем, цефтріаксон, цефотаксим, моксифлоксацин або левофлоксацин) у пацієнтів з підозрою на низький ризик резистентності мікроорганізмів та раннього початку госпітальної пневмонії/ШВЛ-асоційованої пневмонії (слабка рекомендація, дуже низька якість доказів).

Рекомендовано початкову емпіричну комбіновану терапію для пацієнтів із високим ризиком резистентності мікроорганізмів та/або >15% ризику смертності від госпітальної пневмонії/ШВЛ-асоційованої пневмонії, щоб охопити Гр(-) збудники та включати покриття антибіотиками для MRSA (сильна рекомендація, помірна якість доказів).

При виборі емпіричної терапії необхідно враховувати, чи має пацієнт високий чи низький ризик інфікування мультирезистентним мікроорганізмом, так і смертності. Низький ризик смертності визначається як ймовірність смерті $\leq 15\%$, рівень смертності, який був пов'язаний з кращими результатами при застосуванні монотерапії, ніж комбінована терапія при лікуванні серйозної інфекції. Для пацієнтів з низьким ризиком розвитку резистентності та низьким ризиком смертності рекомендована емпірична терапія – це засіб вузького спектру дії з активністю проти нерезистентних Гр(-) і метицилін-чутливих *S. aureus* (MSSA). Рекомендований вибір: ертапенем, цефтріаксон, цефотаксим, моксифлоксацин або левофлоксацин. Застосування цефалоспоринів третього покоління підвищує ризик розвитку *C. difficile* інфекції та поширення мультирезистентності порівняно з пеніцилінами або хінолонами.

Для пацієнтів з високим ризиком розвитку мультирезистентності, початкова емпірична терапія визначається залежно від того, чи є у пацієнта септичний шок чи ні. Для

²⁴Torres, Antoni et al. "International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)." The European respiratory journal vol. 50,3 1700582. 10 Sep. 2017, doi:10.1183/13993003.00582-2017.

пацієнтів без септичного шоку, що лікуються у ВІТ, де один засіб широкого спектру дії активний проти >90% ймовірних Гр(-) мікроорганізмів, на основі локальної антибіограми, один засіб можна використовувати проти Гр(-) мікроорганізмів. Його слід вибирати із засобів, які активні проти *P. aeruginosa*, включаючи іміпенем, меропенем, цефепім, піперацилін/тазобактам, левофлоксацин або цефтазидим. Якщо у цих пацієнтів немає ризику розвитку MRSA, то будь-який із засобів монотерапії, активний проти *Pseudomonas* є ефективним вибором, за винятком азтреонаму, який не має Гр(+) активності, і для покриття MSSA слід додати інший лікарський засіб. Пацієнтам високого ризику без септичного шоку, які лікуються у ВІТ, де >25% респіраторних ізолятів *S. aureus* у їх відділенні інтенсивної терапії є MRSA, до початкової емпіричної терапії слід додати засіб, що охоплює цей мікроорганізм. Це передбачає вибір між ванкоміцином та лінезолідом.

Важко хворим пацієнтам високого ризику резистентності або пацієнтам з септичним шоком, початкова емпірична терапія повинна бути з подвійним псевдомонадним режимом (2 антипсевдомонадні антибіотики) плюс охоплення MRSA. Останнє застосовують, якщо у ВІТ >25% ізолятів *S. aureus* є MRSA. Подвійний псевдомонадний режим також слід вибрати, щоб забезпечити охоплення *Acinetobacter spp.* та *Enterobacteriaceae*, що продукують ESBL, якщо ці збудники поширені у відділенні реанімації, де лікується пацієнт.

Рекомендовано застосовувати 7–8-денний курс антибіотикотерапії у пацієнтів з ШВЛ-асоційованою пневмонією без імунодефіциту, муковісцидозу, емпієми, абсцесу легені, кавітації або некротизуючою пневмонії та з хорошою клінічною відповіддю на терапію (слабка рекомендація, помірна якість доказів).

3. Керівництво щодо призначення антибіотиків у відділенні інтенсивної терапії. Індійське товариство медицини невідкладної допомоги (Guidelines for Antibiotic Prescription in Intensive Care Unit. Indian Society of Critical Care Medicine, 2019)²⁵.

ШВЛ-асоційована пневмонія і госпітальна пневмонія зазвичай викликаються аеробними Гр(-) мікроорганізмами, такими як *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* або Гр(+) мікроорганізмами - *Staphylococcus aureus*. У ВІТ в Індії Гр(-) мікроорганізми є найпоширенішими етіологічними агентами (наприклад, *Acinetobacter*, *Klebsiella* і *Pseudomonas spp.*). Виявлено, що більшість із цих патогенів мають множинну резистентність до антибіотиків. Частота мультирезистентних мікроорганізмів, що викликають госпітальну та ШВЛ-асоційовану пневмонію, може змінюватися залежно від лікарні, популяції пацієнтів, типу пацієнтів відділень інтенсивної терапії та змінюватися з часом.

Серед пацієнтів з ШВЛ-асоційованою пневмонією, які не відносяться до групи високого ризику розвитку мультирезистентних мікроорганізмів та перебувають у ВІТ з низькою поширеністю MRSA (<15%) та резистентних Гр(-) мікроорганізмів (<10%), перевага надається одному антибіотику, активному як проти MSSA, так і проти *Pseudomonas*, порівняно з комбінованим антибіотиком (1A).

Серед пацієнтів з ШВЛ-асоційованою пневмонією, які мають високий ризик розвитку мультирезистентних мікроорганізмів або перебувають у ВІТ з високою поширеністю MRSA (>15%) та резистентних Гр (-) збудників (>10%), рекомендовано засіб, активний проти MRSA і щонайменше два активні засоби проти Гр (-) мікроорганізмів, включаючи *P. aeruginosa* (3A).

Серед пацієнтів з ШВЛ-асоційованою пневмонією, які не мають високого ризику розвитку мультирезистентних мікроорганізмів та перебувають у ВІТ з високою поширеністю резистентних грамнегативних мікроорганізмів (>15%), але низькою поширеністю MRSA (<10%), рекомендовано два активні засоби проти Гр(-) мікроорганізмів, включаючи *P. aeruginosa* (3A).

²⁵Khilnani, G C et al. "Guidelines for Antibiotic Prescription in Intensive Care Unit." Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine vol. 23,Suppl 1 (2019): S1-S63. doi:10.5005/jp-journals-10071-23101.

Колістин не рекомендується для рутинного застосування як емпіричний засіб при ШВЛ-асоційованій пневмонії. Проте його можна застосовувати наперед у ВІТ, якщо є висока поширеність резистентних до карбапенемів *Enterobacteriaceae* (>20%).

В районах з високою ендемічністю туберкульозу застосування лінезоліду має бути обмежено, якщо немає відповідної альтернативи.

Фторхінолони та аміноглікозиди слід з обережністю застосовувати як монотерапію при ШВЛ-асоційованій пневмонії, а також в районах з високою ендемічністю туберкульозу.

У відділенні реанімації, де відомий розподіл збудників і резистентність до антибіотиків, емпіричне лікування має бути розроблено відповідним чином, виходячи з факторів ризику пацієнта щодо розвитку мультирезистентності збудників.

4. Керівництво Товариства інфекційних захворювань Америки щодо лікування ентеробактерій, що продукують β-лактамази розширеного спектру (ESBL-E), карбапенемрезистентних Enterobacterales (CRE) та Pseudomonas aeruginosa, з резистентністю, що важко піддається лікуванню (Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β-lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa), 2020)²⁶.

Під час альтернативного пошуку знайдена оновлена версія даного керівництва Товариства інфекційних захворювань Америки від 07.03.2022²⁷, дані з якої представлені нижче.

У цьому документі надано рекомендації щодо лікування інфекцій, спричинених Enterobacterales, що продукують β-лактамази розширеного спектру (ESBL-E), карбапенемрезистентних *Enterobacterales* (CRE) та *Pseudomonas aeruginosa*, з резистентністю, що важко піддається лікуванню. Центр контролю та профілактики захворювань США назвав ці патогени невідкладними або серйозними загрозами для системи охорони здоров'я. Керівництво представлено у вигляді відповідей на серію клінічних питань щодо кожного збудника. Як зазначено у керівництві через відмінності в молекулярній епідеміології резистентності та доступності специфічних протиінфекційних засобів на міжнародному рівні, рекомендації по веденню інфекції, які викликані мультирезистентними мікроорганізмами, сфокусовані на лікуванні пацієнтів у США.

Для лікування інфекцій поза сечовивідними шляхами, спричинених CRE, якщо присутнє вироблення карбапенемази, рекомендованими варіантами лікування є цефтазидим/авібактам, меропенем/ваборбактам та іміпенем/циластатин/релебактам. Цефтазидим/авібактам у комбінації з азтреонамом або цефідероколом як монотерапія є переважним варіантом лікування інфекцій, які продукують метало-бета-лактамази Нью-Делі (англ. New Delhi metallo-β-lactamases) та інших інфекцій CRE, що продукують метало-бета-лактамазу. Цефтазидим/авібактам є кращим засобом лікування інфекцій CRE, що продукують ОХА-48.

Цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авібактам та іміпенем/циластатин/релебактам як монотерапія є переважними методами лікування інфекцій поза сечовивідними шляхами, спричинених *P. aeruginosa* з резистентністю, що важко піддається лікуванню (англ. Difficult-to-Treat Resistance).

Додатково у досьє представлена публікація, яка містить **оновлену інформацію щодо лікування внутрішньолікарняної пневмонії у відділенні інтенсивної терапії (Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU, 2020)²⁸.**

Публікація розроблена міждисциплінарною групою експертів, до складу якої входять фахівці з анестезії та реанімації та інтенсивної терапії, з метою оновлення протоколів

²⁶Tamma, Pranita D et al. "Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β-lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa)." Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, ciaa1478. 27 Oct. 2020, doi:10.1093/cid/ciaa1478.

²⁷<https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/amr-guidance/1.0/idsa-amr-guidance-v1.1.pdf>

²⁸Zaragoza, Rafael et al. "Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU." Critical care (London, England) vol. 24,1 383. 29 Jun. 2020, doi:10.1186/s13054-020-03091-2.

лікування шляхом огляду нещодавно опублікованих досліджень щодо лікування внутрішньолікарняної пневмонії у тяжкохворих пацієнтів, яким потрібна інвазивна респіраторна підтримка, та пацієнтів із госпітальною пневмонією, які потребують інвазивної ШВЛ. Міждисциплінарна група експертів оновила епідеміологічні дані та дані щодо резистентності до антимікробних лікарських засобів та встановила пріоритети клінічного лікування на основі факторів ризику пацієнтів.

Відповідно до протоколу лікування внутрішньолікарняної пневмонії у ВІТ алгоритм лікування ШВЛ-асоційованої пневмонії передбачає застосування емпіричної та таргетної антимікробної терапії.

При факторах ризику наявності *P. aeruginosa* та/або колонізації *P. aeruginosa* та/або місцевої захворюваності мультирезистентною *P. aeruginosa* >5% та/або позитивної полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) *P. aeruginosa* емпірична терапія включає цефтолозан/тазобактам плюс аміноглікозиди або хінолони. При факторах ризику наявності *Klebsiella pneumoniae*, що продукують кабапенемазу (КРС) та/або колонізації КРС та/або місцевої захворюваності КРС >5% емпірична терапія включає цефтазидим/авібактам плюс аміноглікозиди або хінолони. При невідомій колонізації, негативній ПЛР, невідомій місцевій мультирезистентності мікроорганізмів емпірична терапія включає піперацилін/тазобактам або карбапенем або цефепім плюс аміноглікозиди або хінолони. Застосувати лінезолід або ванкоміцин відповідно до місцевої захворюваності на MRSA.

При захворюваності на MSSA таргетна терапія включає клоксацилін/цефазолін, а при захворюваності на MRSA - лінезолід / ванкоміцин. При *P. aeruginosa* та/або бактеремії таргетна терапія включає цефтолозан/тазобактам. При КРС або Оха-48 таргетна терапія включає цефтазидим/авібактам. При метало-бета-лактамазі таргетна терапія включає цефтазидим/авібактам плюс азтреонам або колістин або цефідерокол. У якості таргетної терапії *Acinetobacter* рекомендовано застосовувати колістин або цефідерокол. При інших мікроорганізмах або відсутності бактеремії таргетна терапія включає деескалацію.

При оновленні протоколу лікування був здійснений огляд основних рандомізованих контрольованих клінічних досліджень антимікробних засобів, які фактично доступні для лікування госпітальної пневмонії. В огляд було включено дані дослідження REPROVE, в якому вивчали застосування цефтазидиму/авібактаму у пацієнтів з госпітальною пневмонією, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію.

Додатково під час верифікації даних уповноваженим органом були знайдені Настанова Національного інституту охорони здоров'я та досконалості допомоги NICE Пневмонія (госпітальна): призначення антимікробних лікарських засобів (Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing, 2019)²⁹.

Антибіотиками першого вибору для внутрішньовенного введення у разі симптомів або ознак тяжкого ступеня госпітальної пневмонії (наприклад, симптоми або ознаки сепсису) або з високим ризиком розвитку резистентності (на основі рекомендацій спеціаліста з мікробіологічних досліджень та даних про місцеву резистентність) є:

- *піперацилін з тазобактамом: 4,5 г тричі на день (збільшується до 4,5 г чотири рази на день при тяжкій інфекції);*
- *цефтазидим: 2 г тричі на день;*
- *цефтриаксон: 2 г 1 раз на добу;*
- *цефуроксим: 750 мг тричі на день (збільшено до 750 мг чотири рази на день або 1,5 г три або чотири рази на день у разі тяжкої інфекції) [змінено в жовтні 2020 р.];*
- *меропенем: від 0,5 г до 1 г тричі на день;*
- *цефтазидим/авібактам: 2/0,5 г 3 рази на добу;*
- *левофлоксацин (використання не за призначенням; враховуйте питання безпеки): 500 мг один або двічі на день (у разі тяжкої інфекції використовуйте більш високу дозу).*

Клінічна настанова, розроблена Міністерством охорони здоров'я Південної Австралії "Госпітальна пневмонія та вентилятор-асоційована пневмонія (дорослі)"

²⁹<https://www.nice.org.uk/guidance/ng139>

(Hospital-acquired Pneumonia & Ventilator-associated Pneumonia (Adults) Clinical Guideline, SA Health, 2018)³⁰.

При високому ризику мультирезистентності мікроорганізмів та тяжкій госпітальній/ШВЛ-асоційованій пневмонії рекомендовані: піперацилін/тазобактам ТА гентаміцин ТА ванкоміцин (у випадку тяжкого сепсису або колонізації MRSA або Gr (+) збудників в мокроті). Загальна рекомендована тривалість прийому антибіотиків становить 5-7 днів.

Базовий перелік основних лікарських засобів ВООЗ (WHO model list of essential medicines - 22nd list, 2021)³¹.

Цефтазидим/авібактам включено до антибіотиків резервної групи (англ. reserve group antibiotics) за показаннями лікування інфекцій, спричинених карбапенемрезистентними мікроорганізмами, класифікованими як «критичні пріоритети» у Переліку пріоритетних патогенів ВООЗ³².

3) дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні цефтазидиму/авібактаму становитиме -104 080,96 грн. Розрахунок ICER здійснювався відповідно до співвідношення різниці витрат та кількості випадків запобігання смерті. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні заявлена медична технологія є домінуючою, оскільки витрати на застосування заявленої медичної технології є меншими, ніж на медичну технологію порівняння, а кількість випадків запобігання смерті під час застосування заявленої медичної технології є більшою за аналогічний показник для медичної технології порівняння.

Показник ICER розраховувався заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції на цефтазидим/авібактам, що становить ██████████ грн за 10 флаконів по 2000 мг/500 мг. Затверджена наказом МОЗ України від 29.07.2021 № 1600 задекларована оптово-відпускна ціна на цефтазидим/авібактам - 31 501,03 грн за 10 флаконів по 2000 мг/500 мг.

4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу

Дані щодо ефективності витрат

Для оцінки ефективності витрат було використано метод “витрати-ефективність” (cost-effectiveness analysis), в якому оцінювалась кількість випадків запобігання смерті, які виникають за умов застосування цефтазидиму/авібактаму.

Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” заявник обґрунтував відповідно до умов застосування цефтазидиму/авібактаму як антибіотика резерву, що має переваги ефективності над порівнюваною схемою лікування. Тобто застосування цефтазидиму/авібактаму передбачено у випадках, коли:

- емпірична терапія не призвела до покращення клінічного стану пацієнта на час отримання даних про етіологічного збудника хвороби та даних про антибіотикочутливість;
- результати антибіотикочутливості свідчать про резистентність збудника до кожної антибіотикотерапії (схем емпіричного лікування), доступної в Україні;
- збудник виявив чутливість до цефтазидиму/авібактаму.

Фармакоекономічні розрахунки представлені у вигляді дерева рішень із комбінацією марківських циклів, враховуючи швидкий перебіг ШВЛ-асоційованої пневмонії та три стани: “клінічна відповідь”, “підбір емпіричної антибіотикотерапії” та “смерть”. Тривалість

³⁰https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/477770b0-8029-42af-9464-924fd2484219/HAAP%2BVAP%2BClinical%2BGuideline%2B%28Adults%29_2020.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-477770b0-8029-42af-9464-924fd2484219-o2He0qz

³¹<https://list.essentialmeds.org/medicines/395>

³²<https://list.essentialmeds.org/files/trs/upzppOSPYB9uERmSypnQpurE1E4KB2E2nUpxTYDh.pdf>

циклу складає 3 дні, а часовий горизонт – 90 днів, тобто 30 циклів. Заявником були враховані прямі медичні витрати.

Фармакоекономічна модель заявника порівнює наслідки двох сценаріїв. Відповідно до заявленого сценарію, окрім схем емпіричного лікування, доступність цефтазидиму/авібактаму як антибіотика резерву є альтернативним варіантом лікування пацієнта. Діючий сценарій передбачає наявність лише схем емпіричного лікування, під час якого кожні три дні буде змінюватись один антибіотик з метою емпіричного підбору тієї комбінації, на яку у пацієнта буде клінічна відповідь. В кінці кожного циклу пацієнт міг перейти у стан клінічної відповіді, вмерти або залишитись в стані емпіричного підбору антибіотикотерапії. У разі клінічної відповіді пацієнт завершував лікування (протягом 15 днів) на обраній схемі антибіотикотерапії і виписувався з відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Результати фармакоекономічного аналізу представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати фармакоекономічного аналізу цефтазидиму/авібактаму за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> цефтазидим/авібактам <i>Компаратор:</i> емпірична антибіотикотерапія Дерево рішень із комбінацією марківських циклів було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти з ШВЛ-асоційованою госпітальною пневмонією, спричиненою збудником, чутливим до цефтазидиму/авібактаму, але нечутливим до наявних антибіотиків, що входять до схем емпіричного лікування.</p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 90 днів з огляду на інформацію від клінічних фахівців.</p> <p>Дані щодо ефективності: Дослідження REPROVE</p> <p>Відсутність даних щодо безпеки заявленого лікарського засобу обґрунтована тяжкістю стану пацієнта від основного захворювання та ШВЛ-асоційованої пневмонії. Вплив побічних реакцій від антибіотикотерапії на стан хворого, який перебуває в критичному стані, визначений заявником як мінімальний.</p> <p>Дані щодо корисності станів не були враховані заявником, зважаючи на сприятливий профіль користь-ризик цефтазидиму/авібактаму та припущення про однаковий вплив побічних реакції від порівнюваних технологій.</p> <p>За результатами економічної оцінки, у межах 90-денного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • частка випадків запобігання смерті від загальної кількості для цефтазидиму/авібактаму складає ██████%; • частка випадків запобігання смерті від загальної кількості для емпіричної антибіотикотерапії складає ██████%.

		Застосування цефтазидиму/авібактаму забезпечує додаткові █████% випадків запобігання смерті порівняно з емпіричною антибіотикотерапією.
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вартість лікарських засобів (цефтазидим/авібактам, складові емпіричної антибіотикотерапії); • Вартість підтримання життєзабезпечення пацієнта у ВІТ. <p>Вартість цефтазидиму/авібактаму розрахована на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить █████ грн (ТН Завіцефта; порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 2000 мг/500 мг; по 10 флаконів в картонній коробці). Витрати на застосування цефтазидиму/авібактаму становлять █████ грн в день, або █████ грн за 15-денний курс лікування.</p> <p>Для визначення вартості емпіричної антибіотикотерапії (схем комбінованого лікування) заявником було використано суму розрахованих середніх зважених цін на антибіотики трьох груп:</p> <p>Грампозитивні антибіотики з анти-MRSA активністю (група А):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ванкоміцин; • лінезолід. <p>Грамнегативні антибіотики з антипсевдомонадною активністю: бета-лактамі (група В):</p> <ul style="list-style-type: none"> • піперацилін/тазобактам; • цефепім; • цефтазидим; • імipенем; • меропенем; • азтреонам. <p>Грамнегативні антибіотики з антипсевдомонадною активністю: не бета-лактамі (група С):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ципрофлоксацин; • левофлоксацин; • амікацин; • гентаміцин; • тобраміцин (виключено заявником з аналізу через відсутність обсягів реалізації); • колістин; • поліміксин Б (виключено заявником з аналізу через відсутність обсягів реалізації); • фосфоміцин. <p>Заявником було враховано парентеральні форми антибіотиків та дані щодо їх середньої зваженої ціни протягом останніх трьох років (ковзний рік червень 2019 - червень 2021 рр., база даних Support in Market Development (SMD), госпітальний сегмент закупівель). Витрати на застосування антибіотиків групи А становлять █████ грн в день, групи В – █████ грн в день, групи С – █████ грн в день, а сукупні витрати на застосування емпіричної антибіотикотерапії становлять відповідно █████ грн в день, або █████ грн за 15-денний курс лікування.</p>

		<p>Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 90 днів: ██████ грн Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 90 днів: ██████ грн Різниця витрат: ██████ грн</p>
4	Результати	<p>Інкрементальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн/QALY (визначено заявником як домінуюча технологія) <p>Аналіз чутливості Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості зі зміною вхідних значень на +/- 10%, а результати представлені у вигляді діаграми “торнадо”. Були визначені найбільш чутливі параметри, а саме смертність від будь-яких причин у разі відсутності відповіді на цефтазидим/авібактам, вартість підтримання життя у ВІТ, вартість цефтазидиму/авібактаму, частота клінічної відповіді на цефтазидим/авібактам, ймовірність вижити без застосування цефтазидиму/авібактаму. Заявник вказує, що результат моделювання також залежний від кваліфікації персоналу, матеріально-технічного оснащення відділення, можливості дотримання умов асептики-антисептики, доступності ліків, необхідних для життєзабезпечення пацієнта у ВІТ, основної та супутньої патології самого пацієнта. Відповідно до результатів однофакторного аналізу чутливості заявника, заявлена медична технологія залишається домінуючою порівняно з медичною технологією порівняння.</p>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<ol style="list-style-type: none"> 1. Фармакоеконічний аналіз базується на результатах лише одного релевантного РКД (<i>REPROVE</i>). 2. Максимальна тривалість життя пацієнта із ШВЛ-асоційованою пневмонією за відсутності клінічної відповіді на лікування може становити 3 місяці. <i>З огляду на цю інформацію від клінічних фахівців, заявник встановив часовий горизонт моделювання, що складає 90 днів.</i> 3. Застосування цефтазидиму/авібактаму розглядається виключно для лікування збудників, чутливих тільки до цефтазидиму/авібактаму та нечутливих до емпіричних схем лікування, тобто в якості антибіотика резерву. 4. Заявник обґрунтував тривалість горизонту моделювання даними клінічних фахівців, які зазначають, що максимальна тривалість життя пацієнта із ШВЛ-асоційованою пневмонією за відсутності клінічної відповіді на лікування може становити 3 місяці. 5. Обмеженням аналізу є відсутність офіційної статистики в Україні в частині епідеміології ШВЛ-асоційованої пневмонії, зокрема щодо захворюваності, спектру збудників, чутливості збудників до антибактеріальних лікарських засобів тощо. 6. Обмеженням аналізу є відсутність офіційних даних щодо середньої вартості ліжко-дня (підтримання життя пацієнта) із ШВЛ-асоційованою пневмонією у ВІТ. Заявником було

		<p>зроблено припущення, що вартість підтримання життєдіяльності пацієнта у ВІТ, базуючись на інформації від клінічних фахівців, становить 10 000 грн в день.</p> <p>7. Ймовірність вижити при застосуванні емпіричної антибіотикотерапії є емпіричними даними, отриманими від клінічних фахівців, та складає 30% за період до 90 днів.</p> <p>8. У разі, коли пацієнту призначається схема лікування, яка виявляється ефективною, він продовжує лікування цією схемою впродовж 15 днів та не переходить до стану “смерть”.</p>
--	--	--

За розрахунками заявника цефтазидим/авібактам забезпечує додаткові █████% випадків запобігання смерті порівняно з емпіричною антибіотикотерапією, а сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (█████ грн) є меншими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (█████ грн). Отже, заявником встановлено, що цефтазидим/авібактам є домінуючою технологією порівняно з емпіричною антибіотикотерапією для лікування пацієнтів з ШВЛ-асоційованою госпітальною пневмонією.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

Заявником було представлено моделювання витрат за характерних умов застосування цефтазидиму/авібактаму, а саме:

- *емпірична терапія не призвела до покращення клінічного стану пацієнта на час отримання даних про етіологічного збудника хвороби та даних про антибіотикочутливість;*
- *результати антибіотикочутливості свідчать про резистентність збудника до кожної антибіотикотерапії (схем емпіричного лікування), доступної в Україні;*
- *збудник виявив чутливість до цефтазидиму/авібактаму.*

За такого сценарію застосування цефтазидиму/авібактаму, заявлена медична технологія має заздалегідь визначену перевагу над медичною технологією порівняння.

Необхідно звернути увагу, що деякі припущення заявника частково не співвідносяться з результатами моделювання. Наприклад, заявник вказує, що максимальна тривалість життя пацієнта із ШВЛ-асоційованою пневмонією за відсутності клінічної відповіді на лікування може становити 3 місяці. При цьому, в останньому циклі моделі █████% пацієнтів сценарію без заявленого лікарського засобу (█████% з коригуванням півциклу) все це перебували у стані підбору емпіричної антибіотикотерапії. Тобто, станом на останній цикл моделювання, залишається незначна частка пацієнтів у стані підбору емпіричної антибіотикотерапії через 3 місяці, що суперечить припущенню заявника.

Як вже було зазначено у підпункті 2 пункту 3 Висновку, відповідно до даних клінічних експертів летальність пацієнтів, які потребували тривалої ШВЛ, становить 30,83%. Тобто, частка випадків запобігання смерті, використовуючи емпіричну антибіотикотерапію складає 69,17%, що є значно вищим показником ймовірності вижити порівняно із заявленим значенням у 30% за період до 90 днів. В той же час, беручи до уваги характерні умови застосування цефтазидиму/авібактаму, а саме резистентність збудника до кожної доступної схеми лікування, така емпірична оцінка летальності пацієнтів у схемі без заявленого лікарського засобу є можливою. Під час проведення додаткових розрахунків уповноваженим органом було визначено, що заявлена медична технологія залишається домінуючою при летальності пацієнтів більше за 34,9% від загальної кількості пацієнтів з ШВЛ-асоційованою пневмонією. Тобто, зі значним збільшенням ймовірності вижити під час застосування емпіричної антибіотикотерапії значення ICER збільшується, а при значенні вище за 65,1% заявлена медична технологія не є домінуючою.

Одним з факторів, що значно впливають на результат аналізу ефективності витрат є витрати на підтримання життєзабезпечення пацієнта у ВІТ, що становлять 10 000 грн у заявленому досьє. Відповідно до даних клінічних експертів, вартість підтримання життєзабезпечення пацієнта у ВІТ в умовах України може становити від 1000 до 10 000 грн на добу, враховуючи такі складові як витрати на лікарські засоби, у тому числі антибіотики, терапію супроводу, ентеральне та/або парентеральне харчування, лабораторні та інструментальні дослідження, амортизацію обладнання ВІТ, витрати на кисень, дезінфекцію, комунальні витрати та заробітну плату медичному персоналу. Таким чином, заявлене значення витрат на підтримання життєзабезпечення пацієнта у ВІТ корелює із даними від клінічних експертів, що були отримані на запит уповноваженого органу. Варто зазначити, що саме за рахунок зменшення тривалості перебування пацієнтів у ВІТ досягається економія коштів. Тобто, зі збільшенням витрат на підтримання життєдіяльності пацієнта у ВІТ значення ICER буде знижуватись, відповідно буде збільшуватись обсяг економії коштів.

Уповноваженим органом було запропоновано додатково розрахувати значення витрат на підтримання життєдіяльності пацієнта у ВІТ відповідно до норм чинного Порядку реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2022 році, що затверджений постановою КМУ від 29 грудня 2021 р. № 1440, але це не було прийнято заявником. Заявник вказує, що витрати, які передбачені постановою КМУ від 29 грудня 2021 р. № 1440, стосуються витрат на усередненого пацієнта, що не віддзеркалює ситуацію на місцях, адже витрати можуть суттєво відрізнятися в залежності від особливостей локальної клінічної практики. Заявник стверджує, що використання витрат на усередненого пацієнта буде категоричною помилкою у розрахунках, яка фактично буде нівелювати тяжкість ШВЛ-асоційованої пневмонії та недооцінювати фактичні витрати на лікування. В той же час, заявником не було надано додаткових сценаріїв розрахунків для обґрунтування підходу до визначення величини витрат на підтримання життєдіяльності пацієнта у ВІТ.

За результатами додаткових розрахунків на основі моделі заявника, уповноважений орган визначив, що при застосуванні витрат на підтримання життєдіяльності пацієнта у ВІТ відповідно до норм чинного Порядку реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення заявлена медична технологія залишається домінуючою, хоча обсяг економії є меншим.

Додатково зазначаємо, що уповноваженим органом було додатково проведено однофакторний аналіз чутливості з більшим інтервалом зміни вхідних значень (+/-30%) з метою оцінки невизначеності щодо вищезгаданих показників. Незважаючи на збільшений інтервал зміни вхідних значень, технологія залишається домінуючою.

Дані заявника щодо аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету цефтазидиму/авібактаму порівняно з емпіричною антибіотикотерапією впродовж наступних 5 років на підставі змодельованих медичних витрат.

Заявником було самостійно проведено розрахунок кількості цільової групи пацієнтів, спираючись на:

- орієнтовні дані зайнятості ШВЛ-апаратів в період максимального спаду захворюваності COVID-19, а саме 128 ШВЛ-апаратів станом на 31 липня 2021 року;
- поширеність ШВЛ-асоційованої пневмонії, що складає 2-16 епізодів на 1000 ШВЛ-днів;
- частку поширеності панрезистентних мікроорганізмів (наприклад, *P. aeruginosa*) серед пацієнтів з ШВЛ-асоційованою пневмонією з дослідження Werarak, 2010 (Таїланд), що складає 2,73%.

Відповідно до результатів розрахунку заявника, середня чисельність пацієнтів становитиме ■■■ пацієнтів щороку (інтервал від 2 до 20 пацієнтів).

В досє представлено діючий (емпірична антибіотикотерапія) та новий (цефтазидим/авібактам) сценарії впливу на показники бюджету.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій, що розраховані заявником, представлено в таблиці 3.

Таблиця 3. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій

	Рік				
	2022	2023	2024	2025	2026
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	■	■	■	■	■
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	■	■	■	■	■
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	■	■	■	■	■
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	■	■	■	■	■
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	■	■	■	■	■
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу, грн	■	■	■	■	■
- з них витрати на емпіричну антибіотикотерапію, грн	■	■	■	■	■
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом, грн	■	■	■	■	■
з них витрати на цефтазидим/авібактам, грн	■	■	■	■	■
Вплив на бюджет (економія), грн	■	■	■	■	■

Сукупні витрати протягом 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") становитимуть [REDACTED] грн, з них витрати на емпіричну антибіотикотерапію становитимуть [REDACTED] грн, а при застосуванні заявленого лікарського засобу ("новий сценарій") – [REDACTED] грн, з них витрати на цефтазидим/авібактам становитимуть [REDACTED] грн. Отже, відповідно до результатів аналізу впливу на показники бюджету заявника, застосування цефтазидиму/авібактаму буде створювати економію у розмірі [REDACTED] грн щороку, тобто кумулятивне значення економії бюджетних коштів за 5 років становитиме [REDACTED].

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

Ключовим обмеженням аналізу впливу на показники бюджету є відсутність офіційної статистики в Україні в частині епідеміологічних даних щодо ШВЛ-асоційованої пневмонії, зокрема щодо захворюваності, спектру збудників, чутливості збудників до антибактеріальних лікарських засобів тощо. Заявник вказує, що витрати на одного пацієнта можуть суттєво відрізнятися, що також підтверджується інформацією від клінічних експертів, що була отримана на запит уповноваженого органу. Враховуючи це, більш точне значення економії коштів буде розраховуватись кожним окремим закладом охорони здоров'я з огляду на основне захворювання пацієнта, спектр збудників та їх чутливість до антибактеріальних лікарських засобів, структуру витрат на пацієнта, тобто локальну клінічну практику.

Враховуючи те, що аналіз впливу на показники бюджету здійснювався на основі змодельованих значень медичних витрат, необхідно знову зазначити, що економія досягається за характерних умов застосування цефтазидиму/авібактаму, а саме:

- емпірична терапія не призвела до покращення клінічного стану пацієнта на час отримання даних про етіологічного збудника хвороби та даних про антибіотикочутливість;
- результати антибіотикочутливості свідчать про резистентність збудника до кожної антибіотикотерапії (схем емпіричного лікування), доступної в Україні;
- збудник виявив чутливість до цефтазидиму/авібактаму.

Уповноваженим органом було додатково зазначено сукупні витрати протягом 5 років на обидва сценарії з метою зображення тенденції до зниження сукупних витрат за рахунок економії на витратах на підтримання життєдіяльності пацієнта у ВІТ і, в той же час, зростання витрат на лікарські засоби у новому сценарії (схема лікування з цефтазидимом/авібактамом) порівняно з діючим.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

У досьє заявником була змодельована ситуація застосування лікарського засобу цефтазидиму/авібактаму за показанням лікування ШВЛ-асоційованої пневмонії, а саме того її випадку коли будуть виконані три умови одночасно: (1) емпірична антибіотикотерапія не призвела до покращення клінічного стану пацієнта на час отримання даних про етіологічного збудника хвороби та даних про антибіотикочутливість; (2) результати антибіотикочутливості свідчать про резистентність збудника до кожного антибіотика схем емпіричного лікування, доступного в Україні; (3) збудник одночасно виявив чутливість до цефтазидиму/авібактаму.

Компаратором було обрано схеми антибіотикотерапії, що включають три антибіотики (один – проти MRSA та два антибіотика з антипсевдомонадною активністю). При цьому збудник у змодельованій у досьє ситуації не виявить чутливості до жодного із антибіотика схем емпіричного лікування. Підхід вибору в якості компаратора схем антибіотикотерапії, що включають три антибіотики (один – проти MRSA та два з антипсевдомонадною активністю) саме для змодельованої ситуації у досьє щодо визначеної популяції, є

прийнятним, приймаючи до уваги високий ступінь невизначеності щодо даних реальної клінічної практики.

Інформація щодо наявності клінічних переваг застосування лікарського засобу цефтазидим/авібактам порівняно з схемами антибіотикотерапії, що включають три антибіотики (один – проти MRSA та два з антипсевдомонадною активністю) для лікування ШВЛ-асоційованої пневмонії у пацієнтів із відсутністю покращення клінічного стану на фоні емпіричної антибіотикотерапії та у яких за результатами антибіотикочутливості виявлені резистентні збудники до кожного антибіотика схем емпіричного лікування, доступного в Україні, окрім цефтазидиму/авібактаму заявником надана на основі РКД REPROVE (Torres et al., 2018).

Дане дослідження є єдиним РКД, яке вивчало ефективність цефтазидиму/авібактаму порівняно з меропенемом при лікуванні госпітальної пневмонії, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію, за умови, що збудник був чутливий до цефтазидиму/авібактаму і до меропенему. Зазначене РКД лише частково відповідає пошуковому запиту за популяцією та не відповідає компаратору.

У досьє з дослідження REPROVE вилучені дані лише з групи цефтазидиму/авібактаму. Заявник коректно визначив популяцію для представлення результатів у досьє із вказаного дослідження, а саме mMITT (були включені пацієнти, у яких було належним чином отримано культуру з дихальних шляхів, що містить Гр(-) мікроорганізми, за винятком пацієнтів, результати культури яких очікувано не дадуть відповіді на цефтазидим/авібактам, тобто пацієнти з будь-якими Гр(-) мікроорганізмами представниками *Acinetobacter* або *Legionella*, або *Stenotrophomonas maltophilia*, або *Elizabethkingia meningoseptica*). Заявник аргументував точку зору представлення результатів пацієнтів із госпітальною пневмонією, серед яких лише 33% пацієнтів мали ШВЛ-асоційовану пневмонію.

За результатами дослідження REPROVE (Torres et al., 2018) у mMITT групи цефтазидиму/авібактаму на 7-14 день клінічна відповідь була досягнута у 143/171 пацієнтів. Загальна смертність на 28 день у вказаній популяції становила 17/28 пацієнтів.

Безпека у досьє представлена також за результатами клінічного дослідження REPROVE (Torres et al., 2018) для популяції безпеки (тобто пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного лікарського засобу), при цьому не наведено даних безпеки для популяції mMITT, яка була визначена при представленні результатів клінічної ефективності. У досьє зазначено, що цефтазидим/авібактам включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ³³. Необхідно зауважити, що цефтазидим/авібактам включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ як антибіотик резервної групи для лікування інфекцій, спричинених карбапенемрезистентною *Pseudomonas aeruginosa* та карбапенемрезистентними *Enterobacterales*.

За результатами проведеної експертизи лікарського засобу цефтазидиму/авібактаму встановлено обмеженість епідеміологічних даних щодо ШВЛ-асоційованої пневмонії у світі та в Україні, зокрема щодо захворюваності, спектру збудників, чутливості збудників до антибактеріальних засобів тощо, що ускладнює оцінку цільової популяції пацієнтів та призводить до невизначеності у потребі лікарського засобу для системи охорони здоров'я.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що цефтазидим/авібактам є домінуючою технологією порівняно з емпіричною антибіотикотерапією для лікування ШВЛ-асоційованої пневмонії за характерних умов, тобто в якості антибіотика резерву. Варто зазначити, що коректне значення економії коштів буде залежати від локальної клінічної практики, зокрема витрат на підтримання життєдіяльності пацієнта у ВІТ, а також показника летальності пацієнтів під час застосування емпіричної антибіотикотерапії.

Результати аналізу впливу на показники бюджету вказують на те, що економія коштів, тобто зниження сукупних витрат, виникає за рахунок зниження тривалості перебування

³³<https://list.essentialmeds.org/medicines/395>

пацієнтів у ВІТ, водночас витрати на лікарські засоби у заявленому сценарії (цефтазидим/авібактам) будуть перевищувати аналогічні витрати у діючому сценарії (емпірична антибіотикотерапія).

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я:

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну ОМТ для лікарського засобу цефтазидим/авібактам за показанням лікування ШВЛ-асоційованої госпітальної пневмонії у дорослих щодо можливості включення у пункт «2. Антибактеріальні лікарські засоби» розділу «VI. Протиприродні лікарські засоби» Національного переліку основних лікарських засобів, а саме – у додатковий перелік бета-лактамних антибіотиків.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Цефтазидим/авібактам включений як антибіотик групи резерву до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ за показаннями лікування інфекцій, спричинених карбапенемрезистентними мікроорганізмами, класифікованими як «критичні пріоритети» у Переліку пріоритетних патогенів ВООЗ³⁴.

У досьє представлені клінічна настанова Товариства інфекційних захворювань Америки та Американського торакального товариства (2016 року), настанови Європейського респіраторного товариства, Європейського товариства медицини інтенсивної терапії, Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних захворювань та Латиноамериканської торакальної асоціації (2017 року) та Індійського товариства медицини невідкладної допомоги (2019 року), які містять інформацію щодо лікування пацієнтів з госпітальною та ШВЛ-асоційованою пневмонією у відділенні інтенсивної терапії. При цьому, у вказаних настановах відсутня інформація щодо застосування цефтазидиму/авібактаму для лікування вентилятор-асоційованої пневмонії. Також у досьє представлені рекомендації Товариства інфекційних захворювань Америки, (2022 року) щодо застосування цефтазидиму/авібактаму для лікування інфекцій поза сечовивідними шляхами, спричинених CRE, що продукують метало-бета-лактамазу та *Pseudomonas aeruginosa*, з резистентністю, що важко піддається лікуванню.

Результати клінічної ефективності цефтазидиму/авібактаму представлені у досьє за даними дослідження REPROVE (Torres et al., 2018). Дане рандомізоване контрольоване дослідження має низьку релевантність для змодельованої у досьє ситуації, а саме лікування пацієнтів із ШВЛ-асоційованою пневмонією при умові, що емпірична антибіотикотерапія не призвела до покращення клінічного стану пацієнта на час отримання даних про етіологічного збудника хвороби та даних про антибіотикочутливість, та за результатами антибіотикочутливості збудник резистентний до кожного антибіотика схем емпіричного лікування, однак одночасно виявив чутливість до цефтазидиму/авібактаму.

У вказане дослідження було залучено пацієнтів із госпітальною пневмонією, з них ШВЛ-асоційована пневмонія була у 33,3% пацієнтів. У дослідженні REPROVE не зазначена

³⁴<https://list.essentialmeds.org/files/trs/upzppOSPYB9uERmSynpQpurE1E4KB2E2nUpxTYDh.pdf>

кількість пацієнтів з ШВЛ-асоційованою пневмонією у mMITT. Зауважуємо, що у досьє представлені дані щодо клінічної ефективності цефтазидиму/авібактаму саме для mMITT популяції (включені пацієнти, у яких було належним чином отримано культуру з дихальних шляхів, що містить Гр(-) мікроорганізми, за винятком пацієнтів, результати культури яких очікувано не дадуть відповіді на цефтазидим/авібактам (будь-який з видів *Acinetobacter*, *Legionella*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Elizabethkingia meningoseptica*).

Лікарський засіб порівняння у вказаному дослідженні був меропенем (за умови, що збудник був чутливий до цефтазидиму/авібактаму і до меропенему), а не схеми антибіотикотерапії, що включають три антибіотики (один MRSA та два антибіотики з антипсевдомонадною активністю) як визначено у досьє в якості компаратора. Приймаючи до уваги високий ступінь невизначеності щодо даних реальної клінічної практики, підхід до вибору компаратору у досьє визнано прийнятним.

Результати клінічної ефективності цефтазидиму/авібактаму з клінічного дослідження REPROVE не можна узагальнити на панрезистентні мікроорганізми, які викликають ШВЛ-асоційовану пневмонію, враховуючи умови, що змодельовані у досьє. Дослідження REPROVE - єдине РКД, яке вивчало ефективність та безпеку застосування цефтазидиму/авібактаму при лікуванні пацієнтів з госпітальною пневмонією, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію. РКД має низьку релевантність для змодельованого у досьє сценарію застосування цефтазидим/авібактаму, проте необхідно зазначити, що за результатами клінічного дослідження REPROVE цефтазидим/авібактам є ефективним лікарським засобом у дорослих пацієнтів, що мають госпітальну пневмонію, в тому числі ШВЛ-асоційовану пневмонію. Клінічна відповідь у mMITT популяції групи цефтазидиму/авібактаму була досягнута у 143/171 пацієнтів на 7-14 день. Загальна смертність для даної популяції становила 17/28 пацієнтів на 28 день.

У матеріалах досьє надано періодичний звіт з оцінки користі-ризиків цефтазидиму/авібактаму за даними PSUR за звітний період з 25.02.2019 по 24.02.2020, за даними якого загальний профіль «користь/ризик» цефтазидим/авібактаму залишається сприятливим. Інформація PSUR є конфіденційною.

Додатково варто підкреслити, що спектр мікроорганізмів, які викликають вентилятор-асоційовану пневмонію, та їх поширеність змінюються залежно від багатьох факторів, включаючи тривалість ШВЛ, тривалість перебування у стаціонарі та відділенні інтенсивної терапії до розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії, час початку антибіотикотерапії та кумулятивний вплив антибіотиків, від ступеня дотримання правил асептики-антисептики у відділенні інтенсивної терапії, спектру госпітальної флори та поширеності панрезистентних мікроорганізмів у кожному окремому відділенні інтенсивної терапії. За результатами проведеного аналізу епідеміологічних даних щодо вентилятор-асоційованої пневмонії в Україні, зокрема щодо захворюваності, спектру збудників, чутливості збудників до антибактеріальних засобів тощо, встановлена обмеженість даних, що ускладнює оцінку цільової популяції пацієнтів та призводить до невизначеності у потребі лікарського засобу для системи охорони здоров'я.

Відповідно до результатів аналізу ефективності витрат заявлена медична технологія є домінуючою, тобто застосування цефтазидиму/авібактаму забезпечує додаткові ██████% випадків запобігання смерті, а також економію коштів за рахунок зниження витрат на підтримання життєдіяльності пацієнта у відділенні інтенсивної терапії. Результати аналізу впливу на показники бюджету свідчать про зниження сукупних витрат на лікування цільової когорти пацієнтів разом зі збільшенням витрат на лікарські засоби, тобто витрати лише на цефтазидим/авібактам перевищують витрати на емпіричну антибіотикотерапію. Зазначаємо, що наявність економічних переваг щодо обсягу економії коштів залежить від особливостей локальної клінічної практики, зокрема в контексті значень витрат на підтримання життєдіяльності пацієнта у відділенні інтенсивної терапії та летальності пацієнтів під час застосування емпіричної антибіотикотерапії, в той же час, відповідно до

результатів розрахунків заявника кумулятивне значення економії бюджетних коштів за 5 років потенційно становитиме ██████████ грн.

Під час підготовки висновку уповноваженим органом було врахована позиція ВООЗ щодо проблеми антибіотикорезистентності. Нозокоміальні інфекції, викликані резистентними до доступних антибіотиків мікроорганізмами, несуть значну загрозу здоров'ю пацієнтів і являють собою проблему національного та міжнародного масштабу. Вказані інфекції важко лікуються, пов'язані із високою летальністю, а мікроорганізми, які є причиною їх виникнення, мають здатність поширювати антибіотикорезистентність через мобільні генетичні елементи. Одними з таких представників є карбапенемрезистентні Гр (-) бактерії: карбапенемрезистентні *Enterobacteriaceae* (наприклад, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*); *Acinetobacter baumannii* та *Pseudomonas aeruginosa*. Зазначені мікроорганізми віднесені ВООЗ до критичної категорії, тобто це мікроорганізми з високою резистентністю до антибіотиків. У 2019 році ВООЗ, з урахуванням світової тенденції до зростання антибіотикорезистентності, визначило список клінічно важливих антибіотиків. Консультативна група ВООЗ з інтегрованого нагляду за стійкістю до антимікробних препаратів (The WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance, AGISAR) відносить цефтазидим/авібактам до найвищої категорії клінічно важливих антибіотиків – «критично важливі» (англ. critically important).

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу цефтазидим/авібактам як антибіотика групи резерву у пункт «2. Антибактеріальні лікарські засоби» розділу «VI. Протиінфекційні лікарські засоби» Національного переліку основних лікарських засобів для лікування пацієнтів з ШВЛ-асоційованою пневмонією, а саме того її випадку, коли будуть виконані три умови одночасно: (1) емпірична антибіотикотерапія не призвела до покращення клінічного стану пацієнта на час отримання даних про етіологічного збудника хвороби та даних про антибіотикочутливість; (2) результати антибіотикочутливості свідчать про резистентність збудника до кожного антибіотика схем емпіричного лікування, доступного в Україні; (3) збудник одночасно виявив чутливість до цефтазидиму/авібактаму, в тому числі з урахуванням заявленої цінової пропозиції ██████████ грн за 10 флаконів по 2000 мг/500 мг, оскільки коректне призначення цефтазидиму/авібактаму відповідно до вищезазначених умов, беручи до уваги особливості локальної клінічної практики, що потенційно буде призводити до економії коштів закладів охорони здоров'я.

Слід відзначити, що з метою стримування стійкості до антимікробних препаратів, раціоналізації використання антибактеріальних і антифунгальних лікарських засобів з профілактичною та лікувальною метою, наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18 травня 2022 року № 823 затверджено Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою». Стандарт розроблений на виконання наказу Міністерства охорони здоров'я України від 03 серпня 2021 року № 1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/закладах надання соціальних послуг/соціального захисту населення», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 11 жовтня 2021 року за № 1318/36940. Відповідно до положення Стандарту для інфекцій нижніх дихальних шляхів (госпітальна пневмонія, негоспітальна пневмонія та вентилятор-асоційована пневмонія) має бути розроблена стандартна операційна процедура з адміністрування призначення антибактеріальних препаратів у закладах охорони здоров'я, що надають стаціонарну вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

Призначення і використання антимікробних лікарських засобів з метою запобігання появи і поширенню мікроорганізмів із антимікробною резистентністю має здійснюватися відповідно до Інструкції з впровадження адміністрування антимікробних препаратів в закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу в стаціонарних умовах, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03 серпня 2021 року

№1614, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 11 жовтня 2021 року за № 1322/36944 (далі - Інструкція).

Відповідно до Інструкції (яка є обов'язковою для закладів охорони здоров'я, які надають стаціонарну медичну допомогу усіх форм власності та незалежно від їх відомчого підпорядкування) стандартна операційна процедура з адміністрування призначення антимікробних лікарських засобів затверджується керівником закладу охорони здоров'я та переглядається мінімум один раз на рік із урахуванням локальних даних щодо антибіотикорезистентності і появи нових антимікробних лікарських засобів. Звертаємо увагу, що цефтазидим/авібактам віднесений до антибіотиків групи резерву, відповідно підлягає обов'язковому моніторингу споживання на національному рівні, регіональному рівні та на рівні закладу охорони здоров'я. Додатково Інструкцією визначена необхідність моніторингу індексу резистентності до антимікробних лікарських засобів наступних бактерій: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.