

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye Metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 14. november 2024

ID2023_088: Aztreonam og avibaktam (Emblaveo) Behandling av følgende infeksjoner hos voksne pasienter: Komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI), komplisert urinveisinfeksjon (cUVI), sykehuservrevet pneumoni (HAP), inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP) samt infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative mikroorganismer hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter

Bakgrunn

Det vises til møte i Bestillerforum 20.11.2023 der følgende oppdrag ble bestilt:

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for aztreonam avibaktam (Emblaveo) til behandling av følgende infeksjoner hos voksne pasienter: Komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI), komplisert urinveisinfeksjon (cUVI), sykehuservrevet pneumoni (HAP), inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP) samt infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative mikroorganismer hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter.

Det vises i tillegg til anmodningen fra leverandør (publisert 13.09.2023¹), egnethetsvurdering fra Direktoratet for Medisinske Produkter (DMP)², preparatomtalen³ og innspill fra kliniker til metoden lagt ved sakspapirer til Bestillerforum².

¹ https://www.nyemetoder.no/4a5e6b/siteassets/documents/forslag/id2023_088-aztreonam-avibaktam-emblaveo-til-behandling-av-infeksjoner-anmodning.pdf

² https://www.nyemetoder.no/4ae29f/siteassets/documents/bestillerforum-rhf---innkallinger-og-referater/sakspapirer_bestillerforum-20.11.2023_offentlige_siste.pdf

³ https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/emblaveo-epar-product-information_no.pdf



Emblaveo er en fast kombinasjon av to etablerte virkestoff aztreonam og avibaktam markedsført som hhv Azactam (aztreonam) og Zavicefta (avibaktam i kombinasjon med ceftazidim). Emblaveo fikk markedsføringstillatelse i Norge 22.04.2024⁴

Godkjent indikasjon:

Emblaveo er indisert hos voksne pasienter til behandling av følgende infeksjoner:

- *komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI)*
- *sykehuservervet pneumoni (HAP), inkludert ventilator assosiert pneumoni (VAP)*
- *komplisert urinveisinfeksjon (cUVI), inkludert pyelonefritt*

Emblaveo er også indisert til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos voksne pasienter med begrensede behandlingsmuligheter

Aztreonam er ifølge anmodningen et monobaktam β -laktam, som i denne formuleringen kombineres med avibaktam, en bredspektret β -laktamasehemmer. Dermed gjenoprettes aktiviteten til aztreonam mot bakterier som co-produserer hydrolyserende β -laktamaser.

Virkestoffene avibaktam og aztreonam er på listen over EUs kritisk viktige legemidler⁵

Innspill fra kliniker viser dagens behandling ved de aktuelle infeksjonene:

- Komplisert UVI med risiko for ESBL: Meropenem
- Komplisert intraabdominal infeksjon: Meropenem
- Komplisert HAP: Piperacillin/tazobactam
- Komplisert VAP: Piperacillin/tazobactam, alternativt meropenem, ceftazidim/avibactam (Zavicefta) eller ceftalozane/tazobactam (Zerbaxa)

Innspillet fra kliniker viser at forekomsten av multiresistente gramnegative mikrober med behov for aztreonam/avibactam er lav, men økte kraftig i 2022 (200 tilfeller i Norge i 2022 mot 60 tilfeller i 2021). Kun 8 % av tilfellene var klart relatert til innenlands smitte, og en stor andel skyldtes import av pasienter fra Ukraina. Det virker mest hensiktsmessig å bruke Aztreonam/avibactam først og fremst til pasienter der det er påvist multiresistensmikrober med følsomhet for aztreonam/avibactam-kombinasjonen.

Andre legemidler

Cefiderokol (Fetroja) ble 26.9.2022 besluttet innført til behandling av alvorlige infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative bakterier hos voksne hvor det ikke foreligger andre behandlingsalternativer og etter å ha rådført seg med overlege i infeksjonsmedisin ved regionsssykehus (ID2019_125).

Imipenem/cilastatin/relebactam (Recarbrio) ble 27.4.2022 besluttet innført som et siste alternativ til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative organismer hos voksne med begrensede behandlingsalternativer (ID2019_075).

⁴ <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=8c58d75b-09cc-45c0-8658-7930fe62c250&searchquery=emblaveo&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;lkk;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>

⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-version-union-list-critical-medicines-agreed-help-avoid-potential-shortages-eu>



For Ceftazidim/avibaktam (Zavicefta) gav Bestillerforum ikke oppdrag om metodevurdering (ID2016_063).

Aztreonam (Azactam) fikk markedsføringstillatelse i 1988, og er ikke vurdert i Nye metoder.

Pristilbud

Pfizer har 21.06.2024 bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
077468	Emblaveo Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, 1.5 g / 0.5 g Hetteglass 10 stk	29 735,60 NOK	

Preparatomtalen angir at anbefalingen er at Emblaveo kun brukes til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos voksne pasienter med begrensede behandlingsmuligheter kun etter konsultasjon med lege med egnet erfaring fra behandling av infeksjonssykdommer.

En metningsdose etterfølges av vedlikeholdsdoser som starter ved neste doseringsintervall, anbefalt dosering ifølge SPC:

Tabell 1. Anbefalt intravenøs dose etter infeksjonstype hos voksne pasienter med CrCL^a > 50 ml/min

Infeksjonstype	Dose med aztreonam-avibaktam		Infusjonstid	Doserings-intervall	Varighet av behandling
	Metnings-dose	Vedlikeholds-dose			
cIAI ^b	2 g / 0,67 g	1,5 g / 0,5 g	3 timer	Hver 6. time	5–10 dager
HAP, inkludert VAP	2 g / 0,67 g	1,5 g / 0,5 g	3 timer	Hver 6. time	7–14 dager
cUVI, inkludert pyelonefritt	2 g / 0,67 g	1,5 g / 0,5 g	3 timer	Hver 6. time	5–10 dager
Infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos pasienter med begrensede behandlingsmuligheter	2 g / 0,67 g	1,5 g / 0,5 g	3 timer	Hver 6. time	Varigheten avhenger av infeksjonsstedet og kan vare i opptil 14 dager.

a Beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen.

b Skal brukes i kombinasjon med metronidazol når man vet eller mistenker at anaerobe patogener bidrar til infeksjonsprosessen.

Dette tilsvarer en døgnkostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 11 894 NOK med maks AUP. Døgnkostnaden er beregnet med dosering 1,5g/0,5g hver 6. time ved i.v. infusjon i henhold til SPC. Første døgn er legemiddelkostnaden inkludert metningsdose [redacted] med tilbudt RHF-AUP.

Legemiddelkostnad for en behandling med avibaktam/aztreonam basert på infeksjoner og dosering i henhold til SPC er presentert i tabell nedenfor:



Infeksjonstype	Behandlingsvarighet	Kostnad per kur Maks-AUP inkl. mva.	Kostnad per kur RHF- AUP inkl. mva.
cIAI og cUVI, inkl. pyelonefritt	10 dager	121 916 NOK	
HAP, inkl. VAP og Infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos pasienter med begrensede behandlingsmuligheter	14 dager	169 492,9 NOK	

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av avibaktam/aztreonam (Emblaveo) til aktuell indikasjon.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av aktuell indikasjon.

Det er usikkert hvor mange pasienter som kan være aktuelle for metoden. I anmodningen skriver leverandøren at i Norsk overvåkningsrapport fra 2021 (NORM-NORM-VET) var antallet pasienter med karbapenemase-produserende Enterobacterales (CPE) var 60 i 2021, og antallet pasienter med karbapenemaseproduserende P.aeruginosa (n=1) var fortsatt lavt. En stor andel av påviste multiresistente Gram-negative bakterier kan knyttes til import fra land med høy forekomst av slike mikrober.

Innspill fra kliniker opplyser at forekomsten av multiresistente gramnegative mikrober med behov for aztreonam/avibactam er lav, men økte kraftig i 2022 (200 tilfeller i Norge i 2022 mot 60 tilfeller i 2021).

Dersom 61 eller 200 pasienter blir behandlet med avibaktam/aztreonam, innebærer dette årlige legemiddelutgifter på om lag [redacted] og om lag [redacted] RHF AUP inkl. mva for hhv 61 og 200 pasienter, og 10,4 millioner NOK Maks AUP og 34 millioner NOK maks AUP ink mva for hhv 61 og 200 pasienter med utgangspunkt i 14 dagers behandlingsvarighet.



Beregning av budsjettkonsekvenser er svært usikkert [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom avibaktam/aztreonam blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 09.12.2024, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra 15.01.2025.

Informasjon om refusjon av avibaktam/aztreonam (Emblaveo) i andre land

Sverige: Ingen beslutning identifisert

Danmark: Ingen beslutning identifisert

Skottland (SMC): Ingen beslutning identifisert

England (NICE/NHS): Ingen beslutning identifisert

Oppsummering

Dersom avibaktam/aztreonam blir besluttet innført til 09.12.2024 på møte i Beslutningsforum, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra 15.01.2025.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Lea Nga Tran
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 20.11.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.11.2023	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	21.06.2024	Mottatt forslag om endringer rammeavtale: 17.07.2024 Forhandling om rammeavtale ferdig 11.11.2024
Aktuell indikasjon godkjent	22.04.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	14.11.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	361 dager hvorav 259 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 102 dager.	