

Forslag til nasjonal metodevurdering

Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/producent):

Folkehelseinstituttet

Navn på kontaktperson:

Karianne Johansen, Jostein Johnsen

Telefonnummer:

+47 21 07 65 39/ +47 21 07 84 20

E-postadresse:

Karianne.Johansen@fhi.no, Jostein.Johnsen@fhi.no

Sted og dato:

Oslo. 16. august 2016

1. Tittel på bestillingen:

Pilot for å sikre stabil tilgjengelighet og riktig bruk av antibiotika – Zavicefta (ceftazidime/avibactam)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Zavicefta til behandling av kompliserte intra-abdominale- og urinveisinfeksjoner, nosokomial lungebetennelse og infeksjoner på grunn av aerobe gramnegative organismer der behandlingstilbud er begrenset.

Ceftazidim - avibactam (CAZ - AVI , CAZ104) er en β - laktam / β - laktamase i fast legemiddelkombinasjonen av:

Avibactam (NXL104 ; AVE1330A) er en ny ikke β - laktam β - laktamasehemmer med et spekter av aktiviteter som omfatter β - laktamaser av klasse A og klasse C , inkludert ESBLs og serinbaserte carbapenemaser (KPCS). Avibactam hemmer også noen klasse D beta lactamases (f.eks OXA - 48 typen carbapenemase). Avibactam har ingen hemmende virkning på klasse B- metallo - β -laktamaser.

Ceftazidim er et cefalosporin som er godkjent i EU for behandling av kompliserte intra - abdominal infeksjon (cIAI) , kompliserte urinveisinfeksjon (Cuti) , nosokomial pneumoni (NP) og en rekke andre infeksjoner. Den har ingen vesentlig antibakteriell aktivitet mot Gram - positive patogener, med unntak av noen streptokokker, eller anaerobe.

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Anbefalt behandling er beskrevet i <http://sites.helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus/Sider/default.aspx>

Alternativer i dag er karbapenemer som eks. meropenem.

Forslaget er en del av et ønske om å bevare og sikre riktig bruk av Zavicefta til kun tilfeller som har utviklet resistens mot andre alternativer. Samtidig ønsker man å sikre stabil tilgjengelighet for de antall pasienter dette gjelder.

4. Hva gjelder forslaget?

	Ja	Nei
En helt ny metode?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

"Klikk her og beskriv. Inkluder også utfyllende opplysninger om eventuell bruk av metoden"

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel	<input checked="" type="checkbox"/>
Medisinsk utstyr/teknologi	<input type="checkbox"/>
Prosedyre ??	<input checked="" type="checkbox"/>

- Screening
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten
- Annet (beskriv)

AstraZeneca AB

6. Metodens bruksområde:

- Forebygging
- Utredning og diagnostikk
- Behandling
- Rehabilitering
-
- Spesialisthelsetjenesten
- Primærhelsetjenesten

Behandling av kompliserte intra-abdominale og urinveisinfeksjoner, nosokomial lungebetennelse og infeksjoner på grunn av aerobe gramnegative organismer der behandlingstilbud er begrenset på grunn av antibiotika resistens

7. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)?

(Kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering.)

Nei

8. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Infeksjonsmedisin / Intensivmedisin

9. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser ??

Etiske

Juridiske

10. **Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 8):**

β -laktamaser er en av hovedårsakene til resistens mot beta-laktam-antibakterielle legemidler ved infeksjoner forårsaket av Gram-negative patogener. Mange av disse enzymene bæres av f.eks plasmider som muliggjør en rask overføring av resistens innen bakterieartene, men også mellom bakteriearter. Denne egenskapen, sammen med det faktum at infeksjoner forårsaket av β -laktam resistente patogener allerede er utbredt på sykehus i Europa og i nærmiljø betyr at fortsatt spredning av antibiotika resistens kan forventes. Dette kan spesielt skje via feriereisende og innvandrere.

Mikrobiologien til alvorlige infeksjoner varierer avhengig av verten, infeksjonstype, og lokalisering (geografisk lokalisering og om det er på sykehus vs poliklinisk), samt hvor infeksjonen oppstod. Visse patogener er predisponert til å tilegne seg og spre resistens. Enterobacteriaceae (spesielt *Escherichia coli* og *K. pneumoniae*) og *Pseudomonas aeruginosa* er vanligvis forbundet med β -laktamasemediert resistens uavhengig av infeksjonssted. *Acinetobacter* spp, særlig *A. baumannii*, er også ofte forbundet med resistens mot β -laktamer. Selv om disse artene er avhengig av β -laktamaser, er de også i utgangspunktet resistente mot mange β -laktamer på grunn av deres selektive evne til å utelukke ulike molekyler fra å penetrere sin ytre membran (ECDC 2012).

I ECDCs overvåkningsrapport fra 2012, ble det rapportert om at 11,8 % av isolater fra *E. coli* og 25,7 % av isolater fra *K. pneumoniae* var resistente mot 3. generasjons cefalosporiner. I begge tilfeller utgjør dette en statistisk signifikant økning fra de samme tallene i 2009 (EU / EØS) på henholdsvis 8,2 % og 21,5 %, henholdsvis. Resistens mot bredspektrede cefalosporiner har utviklet seg over to tiår. Det er oftest forårsaket av ESBLs, men kan også være plasmidformidlet eller fra kromosomalt hyperprodusert AmpC-type enzymer. Plasmider som koder ESBL-gener bærer ofte andre resistensgener også, noe som betyr at ESBL produserende patogener ofte er resistente mot andre klasser. Dermed har økende motstand mot cefalosporiner konferert av ESBLs sammenfalt med økende kombinert resistens mot andre antimikrobielle grupper. I ECDCs overvåkningsrapport fra 2012 viste 4,4 % av *E. coli* isolater og 18,5 % av *K. pneumoniae* isolater kombinert resistens mot cefalosporiner, aminoglykosider og fluorokinoloner; de kombinert resistensratene var så høye som 16,1 % og 59,9 %, henholdsvis i enkelte EU-land. Dette mønsteret av økende resistens har betydelig begrenset behandlingstilbudet for pasienter med mistanke om ESBL infeksjoner, og ofte er det bare karbapenemer som forblir egnet for empirisk bruk. Karbapenemaser er en annen og mer vanlig mekanisme for resistens mot β -laktamer blant Enterobacteriaceae; disse forårsaker resistens mot karbapenemer, så vel som andre β -laktamer. Dette er serinbaserte og metallobaserte enzymer. Den mest utbredte gruppe av serinenzymene har blitt beskrevet som "KPCS" fordi de først ble oppdaget i *K. pneumoniae*, men de gener som koder for disse enzymene er spredt blant Enterobacteriaceae. ECDC overvåkingsdata for helsetjenesteinfeksjoner i Europa rapporterte at totalt 7,6 % av Enterobacteriaceae responderte ikke på karbapenemer (ECDC 2013). Den høyeste forekomsten av karbapenemtype resistens er rutinemessig funnet i Hellas, hvor 60,5% av *K. pneumoniae* isolater fra sykehus har blitt rapportert å være resistente mot karbapenemer. I Europa har det vært en statistisk signifikant økning i EU / EØS med befolkningsvektet gjennomsnittlig prosent av karbapenemresistente *K. pneumoniae* fra 3,2 % i 2009 til 6,2 % i 2012. Karbapenemtyperesistens er vanligvis forbundet med kombinert resistens mot cefalosporiner, aminoglykosider og fluorokinoloner (ECDC 2012). Det er også stadig tydeligere at karbapenemtyperesistens kan tildeles gjennom andre mekanismer i tillegg karbapenemaser (f.eks AmpC enzymer og patogener som besitter en ESBL i kombinasjon med mekanismer som begrenser karbapenemtypen inntreden i cellen.

Selv om Norge foreløpig ikke har så høy resistensutvikling, er dette en betydelig trussel grunnet reisemønstre.

Overvåkning av resistente bakterier, Årsrapport 2015 fra Folkehelseinstituttet: Siden karbapenemaseproduserende Gramnegative staver ble meldepliktige i 2012 har forekomsten vært tydelig økende, om enn det absolutte antall tilfeller fortsatt er lavt. Særlig bemerkes en tredobling av antall meldte karbapenemaseproduserende Enterobacteriaceae fra 2014 til 2015. Denne økningen tilskrives særlig meldte tilfeller av *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) isolater med resistensmekanismen NDM og OXA-48. De fleste av disse er smittet i utlandet. Til tross for fortsatt lav forekomst sammenliknet med Europa og store deler av verden for øvrig, er den vedvarende vekst i forekomsten av MRSA og karbapenemaseproduserende Gramnegative staver foruroligende. Tilfeller ervervet utenfor Norge synes å være viktig driver for den økte forekomsten.

11. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Metodevurderingen vil være et viktig ledd i prosjekt omkring sikre riktig bruk, bevaring og tilgjengelighet av særskilt viktige antibiotika i den norske helsetjenesten. Der man ønsker å utvikle en norsk pilot og en fremtidig modell for dette.

Prosjektet vil være en del av utvikling av en modell som skal sikre riktig bruk og bevaring samt sikre stabil tilgjengelighet av fremtidige særskilt viktige antibiotika, men også viktige eksisterende antibiotika. Prosjektet tar sikte på å utvikle og teste ut en pilot for ny nasjonal innkjøps-, finansierings- og distribusjonsmodell. Gjennom en slik pilot, kan flere viktige elementer testes ut:

- Etablering av en liste med prioriterte særskilt viktige antibiotika av nasjonale eksperter og myndigheter – listen med særskilt viktige antibiotika vil være aktuell for en nasjonal innkjøps-, finansierings- og distribusjonsmodell
- Sikre riktig bruk og bevaring for de utvalgte antibiotika gjennom systemer for å bedre følge og koble antibiotikabruk og antibiotikaresistens gjennom nasjonale infeksjonsregistre, behandlingsregistre og legemiddelregistre
- Sikre stabil tilgjengelighet for de utvalgte antibiotika
- Teste og utvikle nye økonomiske modeller som gir insentiver til riktig bruk og bevaring, samt stabil tilgjengelighet. Eksempler på dette kan være nye finansieringsordninger som frikobling av pris fra salgsvolum, teste ut en nasjonal beredskaps/tilgjengelighetsmodell, abonnementsløsning, forsikringsordning etc.
- Utvikling av metoder for å vurdere den samfunnsøkonomiske verdien av nye antibiotika i en situasjon med økt antibiotikaresistens
- Behov for tilpasninger og endringer i eksisterende regelverk og systemer

Organisering og ansvar:

Folkehelseinstituttet er i ferd med å etablere et prosjekt og utrede dette videre i samarbeid med Helsedirektoratet, Legemiddelverket og Regionale helseforetak. Prosjektet vil rapportere framdrift til styringsgruppen for den nasjonale handlingsplanen.

12. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Svært alvorlig, potensielt dødelig infeksjon.

Forventet effekt

Se. EPAR rapport kapittel 2. 5

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004027/WC500210236.pdf

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Se. EPAR rapport kapittel 2.6

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
Public assessment report/human/004027/WC500210236.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004027/WC500210236.pdf)

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

0-10 pasienter i året, avhengig av resistensutvikling, antallet bør avklares med infeksjonsmedisinske eksperter.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Metoden kan medføre noe økte kostnader for å sikre stabil tilgjengelighet, men vil sikre at legemidlet bevares og prosjektet har som mål å redusere utviklingen av antibiotika resistens

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Vil være en del av retningslinjer for antibiotika bruk i spesialisthelsetjenesten.

- 13. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger).** (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

CHMP positiv opinion, SPC og EPAR assessment rapport.

2. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary of opinion
n - Initial authorisation/human/004027/WC500205395.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004027/WC500205395.pdf)
3. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
Product Information/human/004027/WC500210234.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004027/WC500210234.pdf)
4. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
Public assessment report/human/004027/WC500210236.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004027/WC500210236.pdf)

- 14. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):**

AstraZeneca AB

- 15. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking:** (Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring).

CHMP the Committee for Medicinal Products for Human Use gav en positive opinion den 28. April 2016, der de anbefalte å utstede markedsføringstillatelse for Zavicefta:
«intended for the treatment of complicated intra-abdominal and urinary tract infections, hospital-acquired pneumonia and infections due to aerobic Gram-negative organisms where treatment options are limited»

16. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

"Klikk her og skriv"