

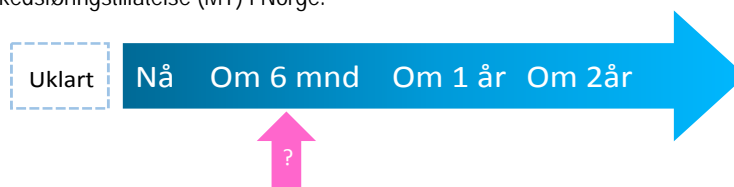


Imipenem/cilastatin/relebactam til behandling av gramnegative bakterielle infeksjoner

Type metode: Legemiddel
Område: infeksjon
Virkestoffnavn: Imipenem/cilastatin/relebactam
Handelsnavn: N/A
ATC-kode: J01DH
MT søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme B.V.
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff (relebactam) i kombinasjon med eksisterende virkestoff (imipenem og cilastatin). Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1, 2).

Beskrivelse av den nye metoden

Den nye metoden er et kombinasjonspreparat bestående av:

- Imipenem; et beta-laktam av typen karbapenem, et bredspektrert antibiotikum. Imipenem er en potent hemmer av bakterienes celleveggsyntese via spesifikk binding til de såkalte penicillin-bindende proteiner (PBP)
- Cilastan; et enzym som blokkerer renal metabolisme av imipenem (derved oppnås effektive konsentrasjoner av imipenem også i urinveiene)
- Relebactam; en beta-laktamase hemmer

Kombinasjonen imipenem/cilastan har markedsføringstillatelse (MT) og er i bruk i Norge. Imipenem har effekt mot grampositive og gramnegative aerobe og anaerobe kokker og staver (3). Relebactam er et nytt virkestoff, en hemmer av klasse A og C betalaktamase. Det undersøkes hvorvidt relebactam kan bedre effekten av imipenem overfor imipenem-resistente gramnegative infeksjoner (2).

Forventet indikasjon (MT) er behandling av gramnegative bakterielle infeksjoner; nærmere spesifisering kan tilkomme. Effekt er undersøkt ved sykehuservvert bakteriell pneumoni (HABP), ventilator-assosiert bakteriell pneumoni (VABP), komplisert intra-abdominal infeksjon (cIAI), og komplisert urinveisinfeksjon (cUTI).

Imipenem/cilastatin/relebactam administreres intravenøst hver 6. time.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Infeksjoner som cUTI, cIAI og HAP/VAP forårsaket av gramnegative bakterier diagnostiseres på bakgrunn av kliniske symptomer og undersøkelser, samt mikrobielle prøver. Karbapenemresistens er fortsatt svært sjelden i Norge hos gramnegative intestinale staver, men det er omfattende spredning på verdensbasis og rapportert utbrudd i en rekke land. *Pseudomonas* og *Acinetobacter* spp. kan være karbapenemresistente, og *Pseudomonas* kan utvikle resistens mot ciprofloksacin under behandling (4).

Dagens behandling

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus gir føringer for behandling av alvorlige infeksjonssykdommer, og omtaler videre også valg av behandling ved (multi)resistente bakterier. For karbapenemresistente stammer vil kolistin eller tigecyklin være behandlingsalternativer, eventuelt i kombinasjon med andre midler. Det rapporteres også om resistens mot kolistin og tigecyklin (4).

Status for dokumentasjon

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslor om legemidler som fremskriver et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslor. For mer informasjon om metodevarslor, se [Om MedNytt](#).

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter >18 år med imipenem resistent bakteriell infeksjon (cUTI, cIAI eller HAP/VAP) (N=50)	Imipenem + Cilastatin + Relebactam (ICR) Adm i.v. hver 6. time Varierende behandlings-varighet	Kolistin som Colistimethate sodium (CMS) + Imipenem + Cilastatin Adm i.v. hver 12./6. time Varierende behandlings-varighet	Effekt og sikkerhet	NCT02452047 (RESTORE-IMI 1) RCT fase III Dobbelblindet for pasienter uten dokumentert imipenem eller kolistin resistens. Åpen behandling med ICR for pasienter med dokumentert resistens	September 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etikk	<input type="checkbox"/>
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Annet	<input type="checkbox"/>

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

Hovedkilder til informasjon

1: *Relebactam + Cilastatin + Imipenem*. (06. februar 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 20. mai 2019, fra

<https://www.sps.nhs.uk/medicines/relebactam-cilastatin-imipenem/>

2: Pressemelding fra MSD (05. februar 2019); FDA Accepts for Review New Drug Application (NDA) for Merck's Investigational Combination of Imipenem/Cilastatin and Relebactam, and Supplemental NDA (sNDA) for ZERBAXA® (Ceftolozane and Tazobactam). Hentet 20. Mai 2019 fra

<https://investors.merck.com/news/press-release-details/2019/FDA-Accepts-for-Review-New-Drug-Application-NDA-for-Mercks-Investigational-Combination-of-Imipenem-Cilastatin-and-Relebactam-and-Supplemental-NDA-sNDA-for-ZERBAXA-Ceftolozane-and-Tazobactam/default.aspx>

3: EMA. Preparatomtale for Tienam. Hentet 20. mai fra <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spcc/0000-07308.pdf>

4: *Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus*. (08. januar 2018). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 20. mai 2019, fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>

Dato for første publisering 21.06.2019

Siste oppdatering 21.06.2019

