

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Artesunate til behandling av malaria

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en ny MT til et kjent virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden ble godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) i 2020 (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) EU/3/20/2251 (3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
P01BE03
Virkestoffnavn:
Artesunate
Handelsnavn: NA
Legemiddelform:
Pulver og væske til
injeksjon, oppløsning
MT-søker/innehaver:
Amivas Ireland Limited (1)

1.3 Metodetype

- Legemiddel
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merkna)

- Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Infeksjonssykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet
 Juridiske konsekvenser
 Ethiske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Kommentar:

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. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Om.MedNytt.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Malaria er en febersykdom som forårsakes av Plasmodium-parasitten (4). Fem ulike specier kan infisere mennesker og av disse er Plasmodium falciparum den som hyppigst ses i Norge (5). Malaria er en av verdens mest utbredte infeksjoner og finnes endemisk i 91 land. Ca halvparten av verdens befolkning bor i disse områdene. Parasitten kommer inn i blodbanen gjennom myggstikk, der den gjennomgår deler av sin livssyklus. Ved blodsuging fra infiserte personer vil myggen ta opp parasitter som fortsetter sin formering i myggen. Inkubasjonstiden fra myggstikk til symptomer er for P.falciparum 7-14 dager, i sjeldne tilfeller betydelig lenger. Symptomene ved malaria skyldes hovedsakelig ødeleggelse av en mengde røde blodlegemer som frigjør hemoglobin og kalium. Vanlig symptomer er svingende feber med frostanfall og svettetokter, anemi, splenomegali (forstørret milt), ikterus (gulsott) og varierende grad av allmennsymptomer. Infeksjon med P.falciparum er mer alvorlig enn de øvrige typene, fordi den kan forårsake lokale cerebrale infarkter (4). Hvert år importeres mellom 50 og 100 tilfeller av malaria til Norge (www.msis.no). Malaria kan raskt utvikle seg til en livstruende tilstand, og diagnostikk og behandling må skje umiddelbart ved mistanke. P.falciparum behandles i sykehus. Alle sykehus anbefales å ha tilgjengelige medikamenter for å raskt kunne behandle denne potensielt livstruende infeksjonen (5).

Dagens behandling

Ved ukomplisert falcipariummalaria, med mindre enn 2% parasitemi og ingen organfunksjon, er første valg et peroralt artemisinin, for eksempel kombinasjonspreparatet artemeter + lumefantrin. Ved alvorlig falcipariummalaria gis intravenøs artesunat, alternativt kinin intravenøst, med overgang til full kur med peroralt antimalariamiddel når parasitemi er mindre enn 1% og pasientene er i bedring (5). Artesunat er et semisyntetisk, vannløselig derivat av artemisinin. Artemisinin og derivater er nå anbefalt av WHO som første- og andrelinjebehandling av malaria forårsaket av P.falciparum (6). Artesunat anses mest effektiv og er foretrukket gitt intravenøst ved alvorlig P.falciparum, mens artemeter (vannløselig), anbefales gitt intramuskulært dersom artesunat ikke er tilgjengelig, og peroralt når pasienten kan innta perorale medikamenter.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen er ikke fullstendig kartlagt. Det er vist at når artesunat tas opp i infiserte røde blodceller, så frigjøres substanser som skader proteinene i malariaparasitten og parasitten dør. Artesunat har effekt på samtlige stadier av plasmodier i motsetning til eksisterende antimalariamidler på markedet. Effekten er ofte meget rask med fall i parasitnivået til under 1% i løpet av 1-2 døgn (7).

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Behandling av malaria (1, 3)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst to randomiserte placebokontrollerte kliniske studier. De to fase III-studiene er utført med en kinesisk formulering av artesunat fra firma Guilin.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter innlagt på sykehus med alvorlig P.falciparum, alder > 2år, i Myanmar, Bangladesh, India og Indonesia. (n=1461)	Artesunat IV, 2,4 mg/kg initialt, etter 12 timer, 24 timer og videre en gang daglig inntil pasienten kan ta peroral behandling, som gis som Artesunat tabl 2mg/kg/dag. Total behandlingstid 7 dager	Kinin hydroklorid (hcl) intravenøst (IV) 20mg/kg initialt, deretter 10mg/kg 3 ganger daglig inntil overgang til peroral beh.: Kinin tablett 10mg/kg 3 ganger daglig i total 7 dager	Død som følge av malaria i løpet av sykehusoppholdet	Pivotal, Fase III	Publisert: SEAQUAMATgroup Lancet 2005; 366: 717-25
Barn innlagt på sykehus med alvorlig P.falciparum Alder <15 år, i Mozambique, Gambia, Ghana, Kenya, Tanzania, Nigeria, Uganda, Rwanda og Kongo. (n=5425)	Artesunat IV, 2,4 mg/kg initialt, etter 12 timer, 24 timer og videre en gang daglig inntil pasienten kan ta peroral behandling, som gis som Artemeter-lumefantrine tabl 1,5/9 mg/kg 3 ganger daglig i 3 dager	Kinin hcl. IV 20mg/kg initialt, deretter 10mg/kg 3 ganger daglig inntil overgang til peroral beh.: Artemeter-lumefantrine tabl 1,5/9 mg/kg 3 ganger daglig i 3 dager	Død som følge av malaria i løpet av sykehusoppholdet	ISRCTN 50258054 Pivotal, Fase III	Publisert: Dondorp AM et al Lancet 2010; 376: 1647-1657

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante norske systematiske oversikter eller metodevurderinger er identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante internasjonale metodevurderinger er identifisert. - Det foreligger to relevante systematiske oversikter; en som undersøker parenteral artemeter vs artesunat eller kinin (8) og en som undersøker artesunat vs kinin (9).
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. EMA Committee for medicinal products for human use (CHMP): Agenda for the meeting on 25-29 January 2021. Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting_.pdf Lest 17.02.2021
2. US Food and Drug administration, press release 26.05.2020. Tilgjengelig på: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-only-drug-us-treat-severe-malaria> Lest 17.02.2021
3. EMA, Orphane designation. Tilgjengelig på : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202251>. Lest 17.02.2021
4. Malaria – veileder for helsepersonell (nettdokument). Smittevernveilederen: Folkehelseinstituttet. Oppdatert 16.07.2019; lest 17.02.2021. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/malaria---veileder-for-helsepersone/>
5. Antibiotika i sykehus [nettdokument]. Helsedirektoratet. Oppdatert 08.01.2018; lest 17.02.2021. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/>. Se kapittel 15. Tropemedisin
6. WHO Guidelines for malaria. WHO reference number WHO/UCN/GMP/2021.01. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/guidelines-for-malaria> Lest 17.02.2021
7. Artesunat, kap L1.5.1.8 i Norsk legemiddelhandbok. Tilgjengelig fra <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L1.5.1.8> Oppdatert 16.11.2016; lest 18.02.2021
8. Esu EB, Effa EE, Opie ON, Meremikwu MM. [Artemether for severe malaria](#). Cochrane Database Syst Rev. 2019;(6):CD010678.
9. Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. [Artesunate versus quinine for treating severe malaria](#). Cochrane Database Syst Rev. 2012;(6):CD005967.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
23.04.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](#). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.