

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Artesunat til behandling av alvorlig malaria

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en ny MT for 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) (3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: P01BE03

Virkestoffnavn: Artesunat

Handelsnavn: -

Legemiddelform: Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver: B and O Pharm (1)

1.3 Metodetype

- Legemiddel
 Annet

1.4 Tag (merknad)

- 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
 Etske 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. Fem ulike arter kan infisere mennesker og av disse er *Plasmodium falciparum*, som også kalles «malign malaria», den mest alvorlige typen fordi den kan forårsake alvorlig sykdom og død. Malaria er en av verdens mest utbredte infeksjoner og finnes endemisk i subtropiske og tropiske områder. Omtrent halvparten av verdens befolkning bor i disse områdene (4).

Parasitten kommer inn i blodbanen gjennom myggstikk og spres videre ved blodsuging fra infiserte personer. Smitten spres ikke direkte fra person til person. Vanligvis er inkubasjonstiden fra myggstikk til symptomer for *P. falciparum* 7-14 dager. Symptomene skyldes hovedsakelig ødeleggelse av røde blodlegemer som frigjør hemoglobin og kalium (4). Symptomene er uspesifikke i starten med feber, hodepine, muskelsmerter og ofte diare. Alvorlig malaria kjennetegnes av organdysfunksjon og parasitemi > 2-4 % (antall parasitter per antall røde eller hvite blodlegemer) (5).

Dødsfall og alvorlig sykdom forårsaket av malaria er svært sjeldent i Norge. I perioden 2011 til 2018 ble det årlig diagnostisert mellom 20 og 53 tilfeller av *P. falciparum*. Alle tilfellene skyldtes smitte i utlandet (4).

Dagens behandling

Malaria kan raskt utvikle seg til en livstruende tilstand, og diagnostikk og behandling må skje umiddelbart ved mistanke. *P. falciparum* behandles i sykehus og alle sykehus anbefales å ha tilgjengelige medikamenter for å raskt kunne behandle denne potensielt livstruende infeksjonen (5).

I nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i sykehus er artesunat førstevalg ved alvorlig falciparum-malaria. 2,4 mg/kg artesunat gis intravenøst straks, samt etter 12 og 24 timer, og deretter 1 gang daglig. Videre anbefales overgang til full kur med peroralt antimalariamiddel når parasitemi er mindre enn 1% og pasientene er i bedring (5). WHO anbefaler artesunat intravenøst eller intramuskulært til barn og voksne med alvorlig malaria i minst 24 timer (6). Dersom artesunat ikke er tilgjengelig brukes kinin intravenøst (5). Per i dag er det ingen artesunatpreparater med MT i Norge, og behandlingen gis på godkjenningfritak.

Virkningsmekanisme

Ukjent virkningsmekanisme, men det er vist at når artesunat tas opp i infiserte røde blodceller frigjøres substanser som skader parasittens membran slik at den dør (3). Effekten er ofte meget rask med fall i parasitnivået til under 1% i løpet av 1-2 døgn (7).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Behandling av alvorlig 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, kontrollerte kliniske studier. I tillegg er det registrert et stort antall fase II-studier på www.clinicaltrials.gov samt studier med peroral artemisinin mot malaria og bruk av artesunat ved andre indikasjoner enn malaria. 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 <i>P.falciparum</i> , alder > 2år, i Myanmar, Bangladesh, India og Indonesia. (n=1461)	Artesunat i.v., 2,4 mg/kg initialt, etter 12 timer, 24 timer og videre en gang daglig inntil pasienten kan motta peroral behandling, som gis som Artesunat tabletter 2 mg/kg/dag. Total behandlingstid 7 dager	Kinin hydroklorid (HCl) intravenøst (i.v.) 20 mg/kg initialt, deretter 10 mg/kg 3 ganger daglig inntil overgang til peroral behandling: Kinin tabletter 10 mg/kg 3 ganger daglig i total 7 dager	Død som følge av malaria i løpet av sykehusoppholdet	Pivotal studie Fase III	Resultater foreligger
Barn innlagt på sykehus med alvorlig <i>P.falciparum</i> 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 motta peroral behandling, som gis som Artemeter-lumefantrine tabl 1,5/9 mg/kg 3 ganger daglig i 3 dager	Kinin HCl i.v. 20 mg/kg initialt, deretter 10 mg/kg 3 ganger daglig inntil overgang til peroral behandling: Artemeter-lumefantrine tabl 1,5/9 mg/kg 3 ganger daglig i 3 dager	Død som følge av malaria i løpet av sykehusoppholdet	ISRCTN50258054 AQUAMAT Pivotal studie Fase III	Avsluttet Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden (samme virkestoff, annen MT-innehaver) er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2021_063)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger flere relevante systematiske oversikter (8-11).
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

1. EMA Committee for medicinal products for human use (CHMP): Agenda for the meeting on 19.-22. April 2021. Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-april-2021-meeting_en.pdf Lest 20.05.2021.
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 20.05.2021
3. EMA, Orphan designation. Tilgjengelig på: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151521>. Lest 20.05.2021
4. Malaria – veileder for helsepersonell (nettdokument). Smittevernveilederen: Folkehelseinstituttet. Oppdatert 16.07.2019; lest 20.05.2021. 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 20.05 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/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 20.05.2021
7. Artesunat, kap L1.5.1.8 i Norsk legemiddelhandbok. Tilgjengelig fra <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L1.5.1.8> Publisert 16.11.2016; lest 20.05.2021
8. Roussel C, Caumes E, Thellier M, Ndour PA, Buffet PA, Jauréguiberry S. [Artesunate to treat severe malaria in travellers: review of efficacy and safety and practical implications](#). J Travel Med. 2017 Mar 1;24(2).
9. Kouakou YI, Tod M, Leboucher G, Lavoignat A, Bonnot G, Bienvenu AL, Picot S. [Systematic review of artesunate pharmacokinetics: Implication for treatment of resistant malaria](#). Int J Infect Dis. 2019;89:30-44.
10. Esu EB, Effa EE, Opie ON, Meremikwu MM. [Artemether for severe malaria](#). Cochrane Database Syst Rev. 2019;(6):CD010678.
11. 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
18.06.2021	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.