



Pretomanid i kombinasjon med bedakvilin og linezolid til behandling av multiresistent tuberkulose

Type metode: Legemiddel

Område: Tuberkulose

Virkestoffnavn: Pretomanid

Handelsnavn:

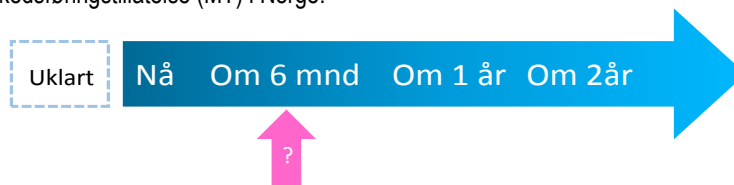
ATC-kode: J04A (Midler til behandling av tuberkulose)

MT søker/innehaver: FGK Representative Service GmbH

Finansieringsansvar: Blåresept

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har MT i USA. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Virkningsmekanismen for pretomanid er ikke helt klarlagt, men involverer inhibering av syntesen av cellevegglipider under aerobe forhold, og generering av reaktive nitrogenmolekyler under anaerobe forhold.

Den aktuelle indikasjonen for pretomanid er til kombinasjonsbehandling av voksne pasienter med pulmonær

- MDR-TB (multiresistent tuberkulose) som ikke responderer på eller tolererer annen behandling eller
- XDR-TB (extensively drug resistant) tuberkulose.

Den aktuelle kombinasjonen inkluderer pretomanid, bedakvilin og linezolid og behandlingen varer i 6 måneder.

Pretomanid er formulert som tabletter. Hele regimet administreres dermed peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Tuberkulose skyldes bakteriearter i Mycobacterium tuberculosis-komplekset, og spres hovedsakelig ved luftbåren smitte fra en pasient med smittsom lungetuberkulose til nærkontakter. Tuberkulose er den infeksjonssykdommen som tar flest liv på verdensbasis, og multiresistent tuberkulose er et voksende problem. Verdens helseorganisasjon (WHO) anslår at 10 millioner mennesker ble syke av tuberkulose i 2017, og at 1,6 millioner døde av sykdommen (2). Multiresistent tuberkulose (multidrug resistant – MDR) er definert som en tilstand der *M. tuberculosis* er resistent mot både isoniazid og rifampicin, de to hovedmedikamentene, og eventuelt andre antituberkuløse medikamenter i tillegg (4). Antallet MDR-TB-pasienter i Norge har de siste årene ligget på 4-11 tilfeller per år. I 2018 ble totalt fire pasienter meldt med MDR-TB. Ingen av disse hadde XDR-TB (extensively drug resistant tuberkulose) (3). XDR tuberkulose er definert som tuberkulose med bakterier som er resistent mot rifampicin, isoniazid, minst ett fluorokinolon og minst ett av de injiserbare medikamentene kapreomycin, kanamycin og amikacin (4).

Dagens behandling

WHO's anbefaling følges. Den siste publiserte anbefalingen kom i 2019 (5).

Behandlingsregimer for MDR-TB består av mange legemidler i kombinasjon, og varighet av behandling er som regel 18-24 måneder hos pasienter som ikke responderer på eller er intolerante overfor behandling med et kortere standardisert regime (9-12 måneder). Regime for behandling av XDR-TB settes sammen etter lignende anbefaling.

Status for dokumentasjon

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
N=109; pasienter 14 år eller eldre med dokumentert XDR-TB eller MDR-TB intolerant eller refraktær mot standardbehandling	Kombinasjons-behandling: - Pretomanid 200 mg daglig - Bedakvilin 400 mg én gang daglig i 2 uker etterfulgt av 200 mg 3 ganger i uken - Linezolid 1200 mg daglig	Ingen	Andel som mislykkes med behandlingen, dvs. oppnår ikke kulturkonvertering til negativ status, får tilbakefall, skifter til annen TB-behandling eller TB-relatert død. Utfallet måles etter 6 mnd. oppfølging etter endt behandling.	Nix-TB: A Phase 3 Open-label Trial Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Pulmonary Infection of Either Extensively Drug-resistant Tuberculosis (XDR-TB) or Treatment Intolerant / Non-responsive Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). Studienummer: NCT02333799	Pågående. Endelige resultater estimert til oktober 2021.
Estimert N=180; pasienter 14 år eller eldre med dokumentert XDR-TB, preXDR-TB, eller MDR-TB intolerant eller refraktær mot standardbehandling	Variierende dose linezolid i kombinasjon med Pretomanid 200 mg daglig og Bedakvilin 200 mg én gang daglig i 8 uker etterfulgt av 100 mg én gang daglig i 26 i uker: Gruppe 1 Linezolid 1200 mg daglig i 26 uker Gruppe 2 Linezolid 1200 mg daglig i 9 uker etterfulgt av placebo i 17 uker Gruppe 3 Linezolid 600 mg daglig i 26 uker	Ingen	Andel som mislykkes med behandlingen, dvs. oppnår ikke kulturkonvertering til negativ status, får tilbakefall, skifter til annen TB-behandling eller TB-relatert død. Utfallet måles etter 6 mnd. oppfølging etter endt behandling.	ZeNix: A Phase 3 Partially-blinded, Randomized Trial Assessing the Safety and Efficacy of Various Doses and Treatment Durations of Linezolid Plus Bedaquiline and Pretomanid in Participants With Pulmonary Infection of Either Extensively Drug-resistant Tuberculosis (XDR-TB), Pre-XDR-TB or Treatment Intolerant or Non-responsive Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Studienummer: NCT03086486	Rekrutterer. Endelige resultater estimert til desember 2021.

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 metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

	Gruppe 4 Linezolid 600 mg daglig i 9 uker etterfulgt av placebo i 17 uker				
--	---	--	--	--	--

*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 checked="" type="checkbox"/> |
| Etikk | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Juridiske konsekvenser | <input type="checkbox"/> |
| Annet | <input type="checkbox"/> |

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/> |

Hovedkilder til informasjon

1. Pretomanid: Drug-resistant or treatment-intolerant or non-responsive multi-drug-resistant tuberculosis - in combination with bedaquiline and linezolid (BPaL regimen). (11. juni 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 13. august 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pretomanid/>
2. Verdens helseorganisasjons Global tuberculosis report 2018, f tilgjengelig fra https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
3. ÅRSRAPPORT Tuberkulose i Norge 2018 – med behandlingsresultater for 2017, FHI, utgitt i 2019, tilgjengelig fra <https://www.fhi.no/publ/2019/arsrapport-tuberkulose-i-norge-2018--med-behandlingsresultater-for-2017/>
4. Tuberkuloseveilederen, FHI. Oppdatert 28. august 2019. Tilgjengelig fra <https://www.fhi.no/nettpub/tuberkuloseveilederen/utredning-og-behandling/behandling-av-tuberkulose/>
5. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment utgitt i 2019. Tilgjengelig fra <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>

Dato for første publisering 20.09.2019
Siste oppdatering 20.09.2019