

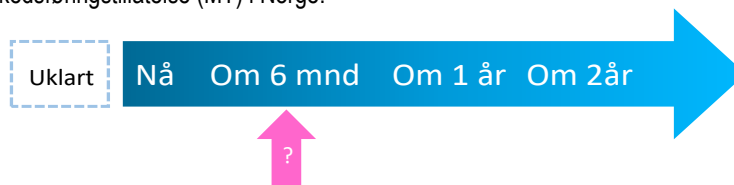


Forebyggende koleravaksine (Vaxchora) for voksne og barn fra 6 år

Type metode: Legemiddel; Vaksine
Område: Infeksjon; Mage og tarm; Vaksiner;
Virkestoffnavn: koleravaksine
Handelsnavn:
ATC-kode: J07AE02 (vaccines)
MT søker/innehaver: PaxVax US [1]
Finansieringsansvar:

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden ble godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) 10. juni 2016 [2].

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden (Vaxchora) er en levende svekket (attenuert) forebyggende vaksine mot kolera forårsaket av *Vibrio cholerae* serogruppe 01. Vaksinen virker ikke mot kolera forårsaket av andre serogrupper f.eks 0139. Metoden inneholder svekket *Vibrio cholerae* (stamme CVD 103-HgR) og administreres peroralt som en enkel dose minst ti dager før mulig koleraeksponering. Siden vaksinen administreres gjennom samme rute som naturlig infeksjon og gir en kortvarig infeksjon, dannes immunresponser (både celle-mediert immunitet og antistoff) på lik måte som ved naturlig infeksjon. Sikkerhet og effekt er ikke etablert blant barn under 6 år, personer over 64 år, personer som er immunkompromittert, gravide eller ammende kvinner samt personer som lever i kolera-endemiske områder [3]. Det er ikke kjent hvor lenge beskyttelsen varer utover tre til seks måneder etter vaksinasjon. Bivirkning er sjeldne og kan inkludere tretthet, magesmerter, hodepine, kvalme og oppkast, manglende matlyst og diaré [4].

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kolera forårsakes av bakterien *Vibrio cholerae* som etter kolonisering i tynntarmen utskiller et toksin som innvirker på tarmcellenes metabolisme. Dette forårsaker diaré med utskillelse av store mengder elektrolytter og væske [5]. Mikroben har sitt naturlige reservoar i vann, særlig i salt- og brakkvann i tempererte og tropiske strøk hvor den er knyttet til alger og zooplankton. Hos virveldyr er mennesket eneste kjente vert. Smittemåten er fekal-oral. Smittespredning skjer gjennom urent drikkevann, skalldyr, rå fisk, forurensede grønnsaker/frukt mm. Inkubasjonstiden er vanligvis 2-4 dager, men kan ved stor smittedose være så kort som noen timer. [6]

Sykdommen karakteriseres ved plutselig innsettende store, vandige diareer med eller uten oppkast hos cirka fem prosent av infiserte personer som får alvorlig sykdom (kolera gravis). Dehydrering, metabolsk acidose og sjokk kan utvikle seg raskt og føre til døden i løpet av timer. Med rask innsatt korrekt behandling (først og fremst væske og elektrolytter) er imidlertid dødeligheten under 1 %. Milde tilfeller og asymptomatisk infeksjon er vanlig [5].

Kolera har vært nominativ meldingspliktig i MSIS siden 1977. I perioden 1977-2018 ble det meldt 13 tilfeller av kolera, alle smittet utenlands. Siste tre tilfeller ble meldt i hhv. 2007, 2015 og 2016 [5].

Dagens behandling

Kolera behandles med tilførsel av væske og elektrolytter peroralt. Omtrent fem prosent av infiserte individer får alvorlig sykdom (cholera gravis) der tap av store mengder kroppsvæske leder til dehydrering og nyresvikt. Slike pasienter krever intravenøs tilførsel av væske. Ved ubehandlet kolera kan døden inntreffe innen timer og mortalitet kan overskride 70%. Rask re-hydrering reduserer mortalitet dramatisk. Færre enn en prosent kolera pasienter dør dersom de får tilstrekkelig hydrering. Antibiotika kan redusere tiden med diaré og sykdomsalvorlighetsgrad men kan ikke erstatte re-hydrering som behandlingsform.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt [3]

Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert

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
Friske frivillige voksne 18-45 år. Total n=210. 1:1 active:placebo Enkel dose vaksine etterfulgt av kolera 'challenge' 10 eller dag 90 etter immunisering	PXVX0200 (Vaxchora)	Placebo	Sikkerhet og effekt mot kolera	NCT01895855 Fase 3	Ferdigstilt. [7]
Friske frivillige eldre voksne 46 og 64 år. Total n=398	PXVX0200 (Vaxchora)	Placebo	Immunogenisitet og klinisk akseptabilitet blant eldre voksne	NCT02100631 Fase 3	Ferdigstilt [8]
Friske frivillige voksne 18-45 år.	PXVX0200 (Vaxchora)	Placebo	Vise konsistens mellom ulike 'Lot' av vaksinen	NCT02094586 Fase 3	Ferdigstilt [9]
Friske frivillige Barn 2 - <18 år Total n=595	PXVX0200 (Vaxchora)	Placebo	Sikkerhet og immunogenisitet	NCT03220737 Fase 4 (USA)	Pågående**

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

** Interim data (kun barn over 6 år) fra denne studien ble vurdert i søknaden om markedsføringstillatelse i Europa

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- | | | |
|--|--------------------------|---|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input type="checkbox"/> | Ny virkningsmekanisme – levende svekket vaksine |
| Sikkerhet relativt til komparator | <input type="checkbox"/> | Ny bivirkingsprofil |
| Kostnader/ressursbruk | <input type="checkbox"/> | |
| Kostnadseffektivitet | <input 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 type="checkbox"/> |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/> |
| Tatt til orientering, ikke aktuelt for offentlig finansiering | <input checked="" type="checkbox"/> |

Hovedkilder til informasjon

1. PXVX0200. Specialist Pharmacy Service, NHS.[oppdatert 29.04.2018], tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pxvx0200/>
2. FDA approves vaccine to prevent cholera for travelers. FDA News Release 10.june 2016. [oppdatert 06.10.2016] Tilgjengelig fra <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-vaccine-prevent-cholera-travelers>
3. Cabrera A, et al. Vaxchora: A Single-Dose Oral Cholera Vaccine. Ann Pharmacother. 2017; 51(7):584-589
4. Cholera: Vibrio cholera infection: Vaccines. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.[oppdatert 15.05.2018], Tilgjengelig fra <https://www.cdc.gov/cholera/vaccines.html>
5. Kolera - veileder for helsepersonell. (17. april 2019). Oslo: Folkehelseinstituttet. Hentet 13. juni 2019, fra <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/kolera---veileder-for-helsepersonell/>
6. Koleravaksine – veileder for helsepersonell [oppdatert 28.06.2014] Tilgjengekig fra <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/koleravaksinasjon---veileder-for-he/>
7. Chen WH et al. Single-dose Live Oral Cholera Vaccine CVD 103-HgR Protects Against Human Experimental Infection With *Vibrio cholerae* O1 El Tor. Clin. Infect Dis. 2016 62(11):1329–1335.
8. McCarty JM et al. Age-related immunogenicity and reactogenicity of live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in a randomized, controlled clinical trial. Vaccine 2019. 37(11):1389-1397
9. McCarty JM et al. Safety and immunogenicity of a single dose live-oral cholera vaccine strain CVD 103-HgR in health adults aged 18-45. Vaccine 2018 36(6):833-840.

Dato for første publisering	17.02.2020
Siste oppdatering	17.02.2020