

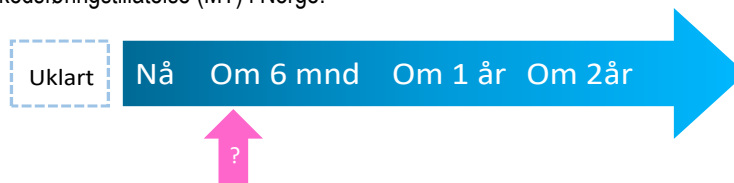


## Delamanid (Deltuba) som del av kombinasjonsregime til behandling av pulmonal multiresistent tuberkulose hos voksne, ungdom og barn fra 6 år og oppover, når et effektivt behandlingsregime ellers ikke kan settes sammen på grunn av resistens eller toleranse

Type metode: Legemiddel;  
Område: Infeksjon; Luftveier;  
Virkestoffnavn: Delamanid  
Handelsnavn: Deltuba  
ATC-kode: J04AK06  
MT søker/innehaver: Otsuka Novel Products GmbH (1)  
Finansieringsansvar: Folketrygden, Blåresept

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

### Beskrivelse av den nye metoden

Delamanid fikk opprinnelig innvilget europeisk MT i 2014, indisert til bruk som del av et passende kombinasjonsregime for pulmonal multiresistent tuberkulose (MDR-TB) hos voksne, når et effektivt behandlingsregime ellers ikke kan settes sammen på grunn av resistens eller toleranse (2). Det søkes nå om å utvide indikasjonsområdet til å også omfatte behandling av MDR-TB hos ungdom og barn fra 6 år og oppover (1).

Delamanid er et antibiotikum som er aktivt mot bakterien som forårsaker tuberkulose, *M. tuberculosis*. Den eksakte virkemekanismen er ikke fullstendig kartlagt, men det antas at effekten til dels kan tilskrives at delamanid blokkerer dannelsen av to viktige bestanddeler i celleveggen til *M. tuberculosis*, som fører til at bakterien dør. Delamanid er formulert som tablett, og administreres peroralt (2).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Tuberkulose er en infeksjonssykdom som forårsakes av bakterien *M. tuberculosis*. Sykdommen oppstår vanligvis i lungene, men tuberkulose kan ramme alle kroppens organer. Sykdommen er generelt lite smittsom sammenlignet med mange andre infeksjonssykdommer, og smitte forutsetter vanligvis tett samvær over tid. Sykdommen smitter vanligvis gjennom små dråper som frigjøres når en infisert person hoster eller nyser, og det er i hovedsak kun lungetuberkulose som er i stand til å smitte andre. Personer kan være smittet av tuberkulose over lang tid uten at det gir symptomer – såkalt latent tuberkulose. Om lag 5–10 % av de med latent sykdom vil bli syke av tuberkulose en gang i løpet av livet. Tuberkulose kan være svært alvorlig hvis den ikke behandles, men i Norge blir om lag 85–90 % av sykdomstilfellene vellykket behandlet. Forekomsten av tuberkulose i Norge er blant verdens laveste, og har de siste årene ligget på under 300 nye tilfeller hvert år (3). I 2018 ble totalt 209 pasienter med tuberkulose meldt til Folkehelseinstituttet. I alt ble 2,4 % av de dyrkningsbekreftede tuberkulosestilfellene i Norge i 2018 bekreftet å være multiresistent mot antibiotika, det vil si resistent mot både rifampicin og isoniazid (4).

## Dagens behandling

Frem til 2009 var vaksinerings mot tuberkulose (BCG-vaksinen) inkludert som del av det norske barnevaksinasjonsprogrammet, mens den i dag kun inngår i barnevaksinasjonsprogrammet for barn som har foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose (5). Ved påvist pulmonal tuberkulose vil behandlingen vanligvis bestå av en kombinasjon av fire legemidler: isoniazid, rifampicin, pyrazinamid og etambutol. Denne såkalte intensivfasen pågår i to måneder, og etterfølges av en 4 måneder lang fortsettelsesfase, hvor pasienten behandles med isoniazid og rifampicin. Ved påvist resistens mot både isoniazid og rifampicin klassifiseres sykdommen som MDR-TB, som er en alvorlig tilstand. Avhengig av resistensmønster bør behandling av MDR-TB bestå med en induksjonsfase hvor pasienten behandles med en kombinasjon av 4 ulike medikamenter: et kinolon, et injeksjonspreparat (moderne aminoglykosid og polypeptid), protionamid og cykloserin. Denne fasen bør vanligvis vare i 4–6 måneder, og etterfølges av en fortsettelsesfase hvor behandlingen består av en kombinasjon av tre ulike legemidler, helst moxifloxacin, protionamid og cykloserin. Fortsettelsesfasen bør vare inntil minst 12 måneder etter kulturnegativitet (6).

## Status for dokumentasjon

### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Ingen relevante norske systematiske oversikter eller metodevurderinger identifisert.

### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger flere relevante internasjonale systematiske oversikter (7–9).

### Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert

### Klinisk forskning

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

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)  | Intervensjon   | Kontrollgruppe                                    | Utfallsmål  | Studienavn og nummer* (fase)                     | Tidsperspektiv resultater   |
|--|--|---|---|--|---|
| Voksne pasienter fra 18–64 år med tuberkulose isolert fra spytt med bekreftet resistens mot isoniazid og rifampicin (n=481). | To grupper:<br><u>Gruppe 1</u><br>Delamanid 100 mg 2 ganger daglig i 56 dager<br><u>Gruppe 2</u><br>Delamanid 200 mg 2 ganger daglig i 56 dager  | Placebo administrert to ganger daglig i 56 dager. | Andel pasienter med mykobakteriekonversjon fra spytt innen 56 dager.  | <a href="#">NCT00685360</a> ,<br>Fase II-studie. | Fullført oktober 2010.<br><a href="#">Publikasjon foreligger.</a> |
| Barn under 18 år med bekreftet eller antatt pulmonal multiresistent tuberkulose (n=37).                                      | Fire grupper, avhengig av pasientens alder:<br><u>Gruppe 1: 12–17 år</u><br>Delamanid 100 mg 2 ganger daglig i 6 mnd + OBR <sup>1</sup><br><u>Gruppe 2: 6–11 år</u><br>Delamanid 50 mg 2 ganger daglig i 6 mnd + OBR<br><u>Gruppe 3: 3–5 år</u><br>Delamanid 25 mg 2 ganger daglig i 6 mnd + OBR<br><u>Gruppe 4: 0–2 år</u><br>Delamanid, dose avhengig av pasientens vekt i 6 mnd + OBR | Ingen.  | -Sikkerhet og tolerabilitet<br>-Effekt av behandlingen (vurdert med brystradiografi, endring i kroppsvekt og høyde, vurdering av symptomer, mykobakteriekonversjon fra spytt) etter ett år. | <a href="#">NCT01859923</a> ,<br>Fase II-studie. | Estimert februar 2020.  |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

<sup>1</sup>OBR: Optimalisert bakgrunnsregime

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|  |                                     |                       |
|--|-------------------------------------|-----------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | Ny virkningsmekanisme |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> | Ny bivirkingsprofil   |
| 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"/> |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |

### Hovedkilder til informasjon

- (1) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-december-2019-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-december-2019-meeting_en.pdf)
- (2) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/deltyba>
- (3) <https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/tuberkulose/tuberkulose---faktaark/>
- (4) <https://www.fhi.no/contentassets/fd3260fd299f4ad3ba074c049deb1ae9/tuberkulose-arsrapport-2019-til-publisering.pdf>
- (5) <https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/tuberkulose/vaksine-mot-tuberkulose-bcg---publi/>
- (6) <https://www.fhi.no/nettpub/tuberkuloseveilederen/utredning-og-behandling/behandling-av-tuberkulose/>
- (7) D'Ambrosio L, et al. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. J Thorac Dis 2017;9(7):2093-2101
- (8) Migliori GB, et al. Combined Use of Delamanid and Bedaquiline to Treat Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review. Int J Mol Sci 2017;18(2):341
- (9) Falzon D, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Eur Respir J 2017;49(3):1602308

Dato for første publisering 17.01.2020  
Siste oppdatering 17.01.2020