

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Fosdenopterin til behandling av molybden kofaktor-mangel type A

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig MT i USA, men ikke i Norge eller EU. Metoden er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyåret (EMA) og er tilkjent orphan drug designation (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: A16AX

Virkestoffnavn:
fosdenopterin

Handelsnavn: -

Legemiddelform: pulver til
injeksjonsvæske,
oppløsning

MT-søker/innehaver:
Comharsa Life Sciences
Limited (2)

1.3 Metodetype

- Legemiddel
 Annet:

1.4 Tag (merknad)

- Vaksine
 Avansert terapi (gen-/celleterapi)
 Medisinsk stråling
 Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Nevrologi

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](http://OmMedNytt).

*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

Molybden kofaktor-mangel type A er en autosomal recessiv sykdom forårsaket av mangel på molybden kofaktor (3). Molybden kofaktor-mangel er forårsaket av mutasjoner i MOCS1, MOCS2 og GPHN gener. Mutasjoner på de ulike genene gir opphav til de tre ulike sykdomstyper. MOCS1-genmutasjoner forårsaker type A, MOCS2-genmutasjoner forårsaker type B, og GPHN-genmutasjoner forårsaker type C. Formene har de samme tegnene og symptomene, men er kjennetegnet ved deres genetiske årsak. Proteinene som kodes fra disse gener er involvert i biosyntesen av molybden kofaktor som er essensiell for funksjoner til flere enzymer (4). Molybden kofaktor er nødvendig for produksjon av enzymene sulfittoksidase, xanthine dehydrogenase og aldehyd oksidase. Uten disse enzymene bygges det giftige stoffet sulfitt opp i hjernen (2). Symptomene på molybden kofaktor-mangel vises fra fødselen og inkluderer anfall, intrakraniell blødning, økte refleksrespons, sløvheter og fødeutfordringer. Lidelsen kan diagnostiseres med urinstix som viser forhøyede sulfittnivåer og bekreftes med urin cPMP-testing og mutasjonsanalyse (2,3).

Molybden kofaktor-mangel type A er en svært alvorlig og livstruende tilstand som er assosiert med dårlig total overlevelse og død som vanligvis inntreffer i løpet av de første månedene av livet. Sykdommen rammer mindre enn 0,01 personer per 10 000 årlig i EU (2). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Molybden kofaktor-mangel har få behandlingsalternativer og utfallet er vanligvis dårlig. Mange av spedbarna krever intubasjon for ventilasjon på grunn av anfallet og/eller lav mental utvikling. Krampestillende behandling initieres vanligvis, men er ofte ikke vellykket. Begrenset inntak av kosthold med svovelholdige aminosyrer har vært assosiert med positivt utfall hos pasienter med sulfittoksidase-mangel, og kan overføres til eldre spedbarn med molybden kofaktor-mangel (5). Pyridoksin har også vært brukt for å redusere anfallsfrekvens (6). Hovedsakelig består oppfølgingen av å informere pårørende om den meget dårlige prognosen og tilby palliativ behandling (5,6).

Virkningsmekanisme

Forventet mekanisme går ut på å tilføre kroppen stoffet den mangler. Kroppen vil bruke fosdenopterin til å danne molybden kofaktor, slik at molybden avhengige enzymer kan produseres. Disse vil redusere mengden sulfitt i hjernen (2).

Tidligere godkjent indikasjon

N/A

Mulig indikasjon

Behandling av molybden kofaktor-mangel type A (2).

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 en klinisk studie (åpen, pasientserie uten kontrollgruppe).

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter under 5 år med molybden kofaktormangel type A (estimert n = 5)	Fosdenopterin	Ingen	<u>Primært utfallsmål:</u> Total overlevelse <u>Sekundære utfallsmål:</u> Bayley skala for utvikling, pediatrik evaluering av funksjonshemming, motorisk funksjon, ++	NCT02629393 (fase II/III)	Rekruttering pågår, studien estimeres avsluttet desember 2022
Pasienter med molybden kofaktormangel type A som behandles med rekombinant Escherichia coli-avleddet syklisk pyranopterinmonofosfat (rcPMP) (n = 7)	Fosdenopterin	Ingen	<u>Primært utfallsmål:</u> sikkerhet (bivirkninger) <u>Sekundære utfallsmål:</u> langtidssikkerhet, effekt på nevrologisk funksjon, ++	NCT02047461 (fase II, dose- eskaleringsstudie)	Studien pågår, estimeres avsluttet desember 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Fosdenopterin [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert november 2021; lest 10.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/fosdenopterin/>
2. EU/3/10/777: Orphan designation for the treatment of molybdenum-cofactor deficiency type A [nettside]. European Medicines Agency, EMA. [oppdatert 18.05.2021; lest 17.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu310777>
3. Shellhaas R. et al. Etiology and prognosis of neonatal seizures. Uptodate. [oppdatert 11.12.2020; lest 17.01.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-prognosis-of-neonatal-seizures?search=molybdeen-cofactor-defici%C3%ABntie&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H753636662
4. Molybdenum cofactor deficiency [nettside]. MedlinePlus. [oppdatert 18.08.2020; lest 17.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/molybdenum-cofactor-deficiency/>
5. Chinsky J. Molybdenum cofactor deficiency. [nettside] Cancer Therapy Advisor. [lest 17.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/pediatrics/molybdenum-cofactor-deficiency/>
6. Rathore G. Molybdenum Cofactor Deficiency (MoCD) Type A. [nettside] Child Neurology Foundation. [oppdatert juli 2021; lest 17.01.2022] Tilgjengelig fra: <https://www.childneurologyfoundation.org/disorder/molybdenum-cofactor-deficiency-type-a/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.02.2022	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.