

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Mitapivat til behandling av pyruvatkinasemangel

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: B06

Virkestoffnavn: mitapivat

Handelsnavn:

Legemiddelform:

Tablett, filmdrasjert

MT-søker/innehaver: Agios
Netherlands B.V. (1)

1.3 Metodetype

Legemiddel
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Endokrine sykdommer

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
 Etiske 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

Pyruvatkinase (PK)-mangel er en sjelden arvelig (autosomal recessiv) tilstand som skyldes mutasjoner i *PKLR*-genet, som fører til hemolytisk anemi. Flere enn 300 ulike *PKLR*-mutasjoner er identifisert. De ulike mutasjonene har ulik påvirkning på PK-enzymets funksjon, noe som kan være årsaken til klinisk heterogenitet av tilstanden. PK-enzymet er involvert i glykolysen og viktig for røde blodcellers metabolisme. PK-mangel fører til nedbrytning av røde blodceller (2, 3).

Tegn og symptomer ved PK-mangel kan variere fra pasient til pasient, men i de fleste tilfeller ser man symptomer som er forbundet med anemi (90–95 % av tilfellene, fra mild til transfusjonsavhengig), splenomegali (80–85 %, med variabel grad av forstørrelse), gulsott (40–70 %) og gallestein (30–45 %). Mindre vanlige manifestasjoner inkluderer aplastisk krise (2–14 %), beindeforviteter (9 %), ekstramedullær erythropoiesis (9 %), forsinket pubertet (8 %), hyperpigmentering (6 %), leggsår og pulmonal hypertensjon (2–3 %). Symptomene forverres typisk ved akutte infeksjoner, stress og graviditet. Pasienter med PK-mangel opplever også tretthet og lav energi relatert til anemi (2).

Pasienter med mildere form av PK-mangel har god prognose og diagnostiseres ofte ikke før de er voksne. Pasienter med alvorligere former er mest symptomatiske i tidlig barndom, og tolererer tilstanden bedre etter hvert (4). Det er estimert at tilstanden rammer færre enn 0.5 av 10 000 mennesker i EU (1).

Dagens behandling

Det finnes per i dag kun symptomatisk behandling for PK-mangel. Pasienter med alvorlig anemi kan få blodtransfusjoner. Tilskudd av folsyre gis ofte på grunn av folatmangel. Fjerning av milten (splenektomi) vurderes hos pasienter med de alvorligste tilfellene som stadig trenger blodtransfusjoner. Splenektomi innebærer imidlertid risiko for kirurgiske komplikasjoner, økt infeksjonsrisiko og økt risiko for venetrombose. PK-mangel kan medføre jernoverskudd over tid på grunn av blodtransfusjoner og også på grunn av økt jernopptak ved PK-mangel. Dette kan kreve behandling slik som jernchelaterende legemidler. Allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) forsøkes også hos noen pasienter. (5)

Virkningsmekanisme

Mitapivat er en allosterisk aktivator av pyruvatkinase. Det tenkes at mitapivat vil kunne stabilisere det defekte enzymet og redusere symptomene forårsaket av sykdommen ved å hjelpe enzymet med å fungere bedre (1).

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Behandling av pyruvatkinasemangel (7)

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 fase III kliniske studier.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med PK-mangel fra 18 år som fikk regelmessig blodtransfusjon n = 27	Del 1 (doseoptimalisering): 5 mg mitapivat to ganger daglig. Evt. økning til 20 mg eller 50 mg to ganger daglig basert på respons og toleranse. Del 2 (fast dosering): Siste dosering gitt i Del 1, to ganger daglig.	Ingen	Prosentandel deltakere som oppnår en reduksjon i transfusjonsbyrden	NCT03559699 ACTIVATE-T AG348-C-007 fase III	Avsluttet. Resultater foreligger.
Pasienter med PK-mangel fra 18 år n = 80	Del 1 (doseoptimalisering): 5 mg mitapivat to ganger daglig. Evt. økning til 20 mg eller 50 mg to ganger daglig basert på respons og toleranse. Del 2 (fast dosering): Siste dosering gitt i Del 1, to ganger daglig.	Placebo	Prosentandel deltakere med hemoglobinrespons (minst 15 g/liter økning i hemoglobinkonsentrasjon)	NCT03548220 ACTIVATE AG348-C-006 fase III	Avsluttet. Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (6, 7).

4. Referanser

1. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Mitapivat sulfate for the treatment of pyruvate kinase deficiency. Amsterdam, Netherlands 2020. Tilgjengelig fra: [Public summary of opinion on orphan designation Mitapivat sulfate for the treatment of pyruvate kinase deficiency \(europa.eu\)](#)
2. Grace RF, Mark Layton D, Barcellini W. How we manage patients with pyruvate kinase deficiency. Br J Haematol 2019;184(5):721-34.
3. Secrest MH, Storm M, Carrington C, Casso D, Gilroy K, Pladson L, et al. Prevalence of pyruvate kinase deficiency: A systematic literature review. Eur J Haematol 2020;105(2):173-84.
4. National Center for Advancing Translational Sciences, Genetic and Rare Diseases Information Center. Pyruvate kinase deficiency [oppdatert 03.18.2011; lest 17.11.2021]. Tilgjengelig fra: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7514/pyruvate-kinase-deficienc>
5. UpToDate. Pyruvate kinase deficiency. [oppdatert okt 2021; lest 17.11.2021]. Tilgjengelig fra: [Pyruvate kinase deficiency - UpToDate](#).
6. [Mitapivat for treating pyruvate kinase deficiency](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 11252.
7. Specialist Pharmacy Service, NHS. Mitapivat [lest 17.11.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/mitapivat/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.12.2021	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.