

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):

- Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Swedish Orphan Biovitrum International AB, Lokalt ombud för Ravicti i Norge

Navn på kontaktperson:

Astrid Wirén

Telefonnummer:

Mobil: +46760011754

E-postadresse:

Astrid.Wiren@sobi.com

Dato og sted:

"Klikk her og skriv"

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Glycerolfenylbutyrat (Ravicti) til behandling av pasienter med ureasylklusdefekter, som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene.

NYE METODER

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Glycerolfenylbutyrat er et nitrogenbindende legemiddel for behandling av seks ureasylklusdefekter, UCD-er (CPS, OTC, ASS, ASL, ARG, HHH). Det er et triglyserid som inneholder 3 molekyler av PBA koblet til en glycerol-rygggrad. Glycerolfenylbutyrat hydrolyseres av bukspyttkjertellipaser til PBA som i sin tur konverteres til PAA, den aktive substansen av glycerolfenylbutyrat. PAA konjugerer med glutamin (som inneholder 2 molekyler av nitrogen) via acetylering i leveren og nyrene til PAGN*, som skilles ut via nyrene. På molarbasis inneholder PAGN, som urea, 2 mol nitrogen og er en alternativ transportvei for utskilling av avfallsnitrogen.

*PAGN=fenylacetylglutamin

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Kronisk behandling av UCD-er har som hovedmål å oppnå normal utvikling og avverge hyperammonemi, og samtidig gi god livskvalitet og unngå bivirkninger og komplikasjoner.²

- Proteinreduert diett og supplement av aminosyrer.
- Medikamentell behandlingen med nitrogenbindende legemidler, som har til hensikt å øke utskillelsen av avfallsnitrogen.
- Godkjente behandlingsalternativ er:
 - Natriumfenylbutyrat har godkjent indikasjon for tre UCD-er (CPS, OTC, ASS)
 - ✓ Ammonaps® granulat (950 mg/g) og tablett (500 mg) .
Tas oralt. Kan også administreres via nese- eller magesonde
Vond, bitter smak og sterk lukt – pasienter oppgir at det er vanskelig å ta.³
 - ✓ Pheburan® granulat (483 mg/g)
Tas oralt
Må tas raskt for å bibeholde smaksmaskeringen.
- Glycerolfenylbutyrat, Ravicti® vil kunne erstatte de nitrogenbindende legemidlene, Ammonaps og Pheburan.

Ravicti® er en effektivt og lett-administrert behandling⁵

- ✓ Gis som mikstur som administreres via en oral sprøyte.
- ✓ Kan også administreres gjennom nese- eller magesonde.
- ✓ Oljeaktig væske som er nærmest smakløs og luktfri.⁴
- ✓ Inneholder ikke natrium.
- ✓ 17,4 ml glycerolfenylbutyrat tilsvarer 40 tabletter natriumfenylbutyrat, maksimalt godkjente dose.⁴

- | 4. Hva gjelder forslaget? | Ja | Nei |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En helt ny metode? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| En sammenligning mellom flere metoder? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Er metoden tatt i bruk? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

NYE METODER

Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis?

Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?

"Klikk her og beskriv. Inkluder også utfyllende opplysninger om eventuell bruk av metoden"

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

Medisinsk utstyr/teknologi

Prosedyre

Screening

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

6. Metodens bruksområde:

Forebygging

Utredning og diagnostikk

Behandling

Rehabilitering

Spesialisthelsetjenesten

Primærhelsetjenesten

Glycerolfenylbutyrat bør forskrives av lege med erfaring innen behandling av UCD-er

7. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)?

(Kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering.)

NYE METODER

8. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Den forventede bruken gjelder kronisk behandling av pasienter med ureasylusdefekter, der behandling med proteinbegrensende diett og supplement med aminosyrer ikke er tilstrekkelig.

9. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etiske	<input type="checkbox"/>
Juridiske	<input type="checkbox"/>

10. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 8):

Kostnad, effekt og sikkerhet sammenlignet med Ammonaps

11. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Glycerolfenylbutyrat (Ravicti) er en behandling for en alvorlig, kronisk og sjelden sykdom, som før 1. januar 2018 ville fått refusjon under §3b, tilsvarende Ammonaps.

Vi ønsker med dette metodevarselet å utrede hvordan Ravicti vil refunderes slik at nye pasienter kan få tilgang til behandlingen.

12. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Forstyrrelser i ureasylus fører til forhøyede nivåer av ammoniakk. Hyperammonemi er giftig for hjernen og kan føre til alvorlig nevrokognitiv svekkelse, koma og død^{1,2,5}

NYE METODER

Forventet effekt

Sikkerhet og effekt av glycerolfenylbutyrat (Ravicti) er vurdert i fire korttidsstudier og tre langtidsstudier. Det primære effekt-endepunkt var ammoniakk kontroll (AUC og absolutt normalisert ammoniakk). Sikkerhetsparamentere inkluderte hyperammonemiske kriser (HACs) før og etter oppstart med glycerolfenylbutyrat sammenlignet med natriumfenylbutyrat (Ammonaps).^{4,6,7,8}

Short-term studies		Long-term studies	
Adult	Pediatric	Adult	Pediatric
Study 006 (Study 1)	Study 005SO (Study 3) Study 012SO (Study 4)	Study 007 (Study 2)	Study 005SE (Study 3E) Study 007 (Study 2) Study 012SE (Study 4E)

Korttidsstudier (tre fase II og én fase-III studie, totalt 26 barn og 54 voksne)

- Ammoniakk nivå under behandling med Ravicti var “non-inferior” til Ammonaps
- Den samlede analysen viste betydelig lavere ammoniakknivåer under behandling med Ravicti sammenlignet med Ammonaps

Langtidsstudier: 3 studier, 100 pasienter (49 barn og 51 voksne)

- Over en 12-måneders periode med GPB-behandling (voksne og barn) forble gjennomsnittlig ammoniakknivå under den øvre grenseverdien.
- Færre HAC ble rapportert under 12 måneder med GPB-behandling sammenlignet med data for de foregående 12 måneders behandling med Ammonaps
- Nevropsykologiske vurderinger indikerte generelt ingen endring etter 12 måneder GPB behandling

Funksjonsnivå blant pasienter i alderen 6-17 år ble betydelig forbedret etter bytte fra Ammonaps til ravicy (målt ved BRIEF, behavioral rating inventory of Executive Function)⁴

- **Diaz (2013) Conclusion:** “Glycerol phenylbutyrate exhibits favorable pharmacokinetics and ammonia control relative to NaPBA in UCD patients, and long-term glycerol phenylbutyrate treatment in pediatric UCD patients was associated with improved executive function”
- **Berry (2014) Conclusions:** “Dosing with GPB was associated with 24-hour ammonia exposure that was non-inferior to that during dosing with NaPBA in individual studies and significantly lower in the pooled analysis. Long-term GPB dosing was associated with normal levels of glutamine and essential amino acids, including branched chain amino acids, age-appropriate growth and fewer HA crises as compared with the 12 month period preceding enrollment”
- **Kent (2016) Conclusion:** “UCD patients on chronic nitrogen scavenging therapy showed an overall incidence of HACs of 20%, with rates higher with increased ammonia exposure. HAC rate was lower with long term treatment with GPB as compared to pre-study treatment with NaPBA in both pediatric and the overall population studied”
- **Berry (2017) Conclusion:** “GPB was safe and effective in UCD patients aged 2 months to 2 years. GPB use was associated with good short- and long-term control of ammonia and glutamine levels, and the annualized frequency of hyper-ammonemic crises was lower during the study than before the study. There was no evidence for any previously unknown toxicity of GPB”

NYE METODER

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Bivirkningsprofilen for glycerolfenylbutyrat (Ravicti) er basert på data fra 114 UCD-pasienter (49 barn og 65 voksne), der 90 pasienter har fullført 12 måneders behandling med Ravicti.

De vanligste bivirkningene (>5% - <9%) var diaré, flatulens, hodepine, nedsatt appetitt, oppkast, tretthet, kvalme og unormal hudlukt. Bivirkninger, som sannsynlig er relatert til behandling, forblir stabile eller har en tendens til å synke over tid.

Brukes med forsiktighet og nøye overvåking av ammoniakknivåer hos pasienter med bukspyttkjertelinsuffisiens eller intestinal feilabsorpsjon.

Ved kliniske manifestasjoner på nevrotoksisitet skal høye PAA-nivåer mistenkes og dosen av GPB eventuelt justeres.

Pasientene oppga at de opplevde betydelig færre bivirkninger på Ravicti sammenlignet med tidligere behandling med Ammonaps. Dette var konsistent for bivirkninger og aldersgrupper⁹

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Insidensen av UCD-er synes å være lavere i Norge sammenlignet med våre naboland og resten av EU. Anslagsvis 3-4 pasienter er i dag aktuelle for behandling med glycerolfenylbutyrat.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Behandlingsbytte til glycerolfenylbutyrat har vist å redusere frekvensen av hyperammonemiske kriser (HAC) i en oppfølgingsstudie med barn og voksne (0,27 kriser under studie vs. 0,53 før inklusjon, $P < 0.01$).⁷ Da HAC ofte fører til sykehusinnleggelse kan glycerolfenylbutyrat forventes å redusere ressursforbruket dette medfører.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Nei

NYE METODER

13. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

1. SPC for hhv. Ravicti, Ammonaps og Pheburan
2. Häberle J., Boddaert N., Burlina A. et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:32
3. Schelochkov OA., Dickinson K., Scharschmidt BF. Et al. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2016; 8: 43-47
4. Diaz GA., Krivitzky LS., Mokhtarani M. et al. *Hepatology* 2013;57(6):2171-2179
5. European Medicines Agency EMA/676925/2015 Assessment Report Ravicti (glycerol phenylbutyrate). <http://www.ema.europa.eu>.
6. Berry SA., Lichter-Konecki U., Diaz GA. et al. *Molecular Genetics and Metabolism* 2014; 112(1):17-24.
7. Kent JD, Holt RJ. *Neuropsychiatry (London)* 2016; 7(1):578-583
8. Berry ., Longo N., Diaz GA. et al. *Molecular Genetics and Metabolism* 2017
9. Nagamani SSC., Diaz GA., Rhead W. et al. *Molecular Genetics and Metabolism* 2015; 116:29-3453

14. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Horizon Pharma Ireland Limited

15. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: (Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring).

Glycerolfenylbutyrat ble tildelt «orphan drug designation», dvs status som legemiddel utviklet for behandling av sjeldne sykdommer, av EMA i 2010 og denne ble opprettholdt i 2014.⁵ EU godkjenning i 2015.

Legemidlet er godkjent i Norge og fikk godkjent fastsatt maksimalpris 22. juni i år. Glycerolfenylbutyrat vil kunne være tilgjengelig på det norske markedet fra midten av januar 2018.

16. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

"Klikk her og skriv"

NYE METODER

17. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Swedish Orphan Biovitrum AB är lokalt ombud för Ravicti och Ammonaps i Norge