

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Kaliumsitrat/kaliumhydrogenkarbonat til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos barn fra 6 måneder og eldre

1.1 Oppsummering

Metoden er en ny formulering av eksisterende 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) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) av EMA (2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: A12BA03
Virkestoffnavn:
Kaliumsitrat +
Kaliumhydrogenkarbonat
Handelsnavn: Sibnaya1 (1)
Legemiddelform:
Depotgranulat
MT-søker/innehaver:
Advicenne (1)

1.3 Type metode

- Legemiddel
 Diagnostikk
 Medisinsk utstyr
 Annet: *Genterapi/Vaksine*

1.4 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.5 Fagfelt i MedNytt

Barn og unge; Nyrer og urinveier; Sjeldne diagnoser

1.6 Bestillingsanbefaling

- Metodevurderinger**
 Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering
Kommentar:

1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet
Kommentar:
- Juridiske konsekvenser
 Ethiske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

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.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Renal tubulær acidose (RTA) er en av flere tubulopatier som omfatter en sammensatt gruppe av sjeldne sykdommer (3). Acidose blir definert som fall i pH < 7,35. Man skiller på distal RTA (type 1) eller proksimal RTA (type 2) avhengig av hva som er underliggende årsak for acidosen (3, 4). Det finnes også RTA som er en kombinert distal og proksimal RTA (type 3). Dette metodevarselet omhandler distal RTA (dRTA).

dRTA oppstår pga. utilstrekkelig utskillelse av H⁺-ioner inn i distale tubuli hvilket bl.a. fører til akkumulasjon av syrer i blodet, kaliumsvinn i urin og metabolsk acidose.

dRTA kan være genetisk eller ervervet. Genetisk dRTA er vanligst hos barn. Mutasjoner i den basolaterale klorid-bikarbonat-exchanger, også kallet AE1 (SLC4A1-genet) og i den apikale H⁺-ATPase (ATP6V0A4 og ATP6V1B1-genene) er identifisert som årsaker til genetisk dRTA. Mutasjoner i ATP6V0A4- og ATP6V1B1-genene fører til autosomal recessiv dRTA og er ofte fulgt av sensorisk hørselshemming. Mutasjoner i SLC4A1 (AE1) -genet kan forårsake dRTA og arves ofte autosomt dominant. Disse pasientene har ikke hørselsfeil. En autosomal recessiv mutasjon i AE1 er også blitt beskrevet, som er ledsaget av hemolytisk anemi. Blant årsaker til ervervet dRTA er noen legemidler nevnt, f.eks. ifosamid, litium og langvarig bruk av ibuprofen kombinert med kodein og noen autoimmune sykdommer som f.eks. Sjögrens syndrom og Systemisk Lupus Erythematosus (4).

De kliniske manifestasjonene av dRTA varierer avhengig av den underliggende årsaken til sykdommen. De recessive genetiske formene som er til stede i spedbarnsperioden, den dominerende formen senere i livet, og ervervet dRTA kan forekomme i alle aldre basert på tidspunktet for renal tubulær skade.

Recessiv form oppstår vanligvis i spedbarnsperioden og er vanligvis assosiert med alvorlige kliniske manifestasjoner, inkludert:

- Alvorlig hyperkloremisk metabolsk acidose
- Moderat til alvorlig hypokalemi
- Nefrokalsinose
- Oppkast
- Dehydrering
- Dårlig tilvekst
- Rakitt
- Bilateral sensorisk hørselstap, i noen tilfeller med mutasjoner av genet som koder for B1-subenheten til H⁺-ATPase.

Til sammenligning med recessiv distal RTA er dominant distale RTA vanligvis assosiert med mildere sykdom, og påvises senere i livet (ofte i ungdomsårene og i voksen alder). Det vanligste innledende funnet er nyrestein eller nefrokalsinose. Pasienter har vanligvis mild eller ingen acidose, mild til moderat hypokalemi, og sjeldnere, nedsatt vekst. Beinsykdom er et sjeldent funn (4).

I 2017, i forbindelse med at kaliumsitrat+kaliumhydrogenkarbonat ble tilkjent orphan drug designation for behandling av dRTA, ble det anslått at omtrent 2,1 av 10 000 personer er rammet av dRTA i EU (2). Dette tilsvarer 108 000 pasienter, basert på en befolkning i EU, Norge, Island og Liechtenstein på 515 700 000 (data fra Eurostat 2017) (5). Advicenne melder i en pressemelding fra 2019 om en studie som anslår at forekomsten i UK er 0,46 til 1,6 per 10 000 (6). Disse estimatene sier ikke noe om alder eller om det gjelder genetisk eller ervervet dRTA. Trolig er forekomsten hos barn lavere.

Dagens behandling

Det finnes per i dag ikke noen nasjonal faglig retningslinje eller handlingsprogram som omfatter behandling av dRTA. I følge Pediatriveileder: Generell veileder fra Norsk barnelegeforening går behandling av RTA ut på å behandle den underliggende årsaken (3). I henhold til veilederen anbefales det også å gi ekstra tilførsel av natriumbikarbonat

1 - 3 mmol/kg/dag og kaliumsitrat ved nefrokalsinose (deponering av kalk i nyrevevet) (3).	
UpToDate presenterer en tilnærming om hvordan man kan behandle dRTA med alkaliserende behandling for å oppnå en normal serumbikarbonatkonsentrasjon (22 til 24 mEq/L). Alkaliserende behandling kan administreres som natrium-, kalium- eller kombinasjonssalter (7).	
Virkningsmekanisme	Sibnaya er et kombinasjonspreparat med fast dose av kaliumsitrat og kaliumhydrogenkarbonat, i form av depotgranulat (1). Fordi kombinasjonen er alkalisk og inneholder kalium, forventes det at den både nøytraliserer overflødig syre i blodet og gjenoppretter kaliumnivåene (2). Virkningsmekanismen for den nye metoden er kjent fra dagens behandling. Formuleringen med kombinasjon med fast dose av virkestoffer og i form av depotgranulat er ny.
Tidligere godkjent indikasjon	Ikke aktuelt
Mulig indikasjon	Behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos barn fra 6 måneder og eldre.
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	<input type="checkbox"/> Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input checked="" type="checkbox"/> Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [en åpen studie og en randomisert kontrollert studie (RCT)]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med diagnose distal renal tubulær acidose (ervert eller genetisk form) med metabolsk acidose. Alder 6 måneder til ≤ 55 år. (n = 34)	ADV7103: Depotgranulat med Kaliumsitrat 66,47 % (w/w) +Kaliumbikarbonat 65,98 % (w/w)	Standard of Care: Kapsler med Kaliumsitrat 10 mEq/kg milliequivalent(s)/kilogram +Kaliumbikarbonat 10 mEq/kg milliequivalent(s)/kilogram + Natriumsitrat 10 mEq/kg milliequivalent(s)/kilogram +Natriumbikarbonat 10 mEq/kg milliequivalent(s)/kilogram	Gjennomsnittlig blodkarbonatnivå i løpet av 3 dager med behandling ved steady state med ADV7103 og SoC	B21CS , EudraCT nr: 2013-002988-25 , Fase III	Avsluttet, 20.05.2016
Pasienter med diagnose primær dRTA med minst 4 måneders varighet for forsøkspersoner <12 år, og varighet minst ett år for de som	ADV7103: fast forhold på 1/3 av ADV7103-CK (kaliumsitrat) og 2/3 av ADV7103-BK (kaliumbikarbonat) basert på massen av aktive stoffer.	Placebo	Gjennomsnittlig endring i blodbikarbonatnivåer. Tidsramme: 6 dager.	B23CS , NCT03644706 , Fase III	Estimert ferdig 1. Februar 2021

er > 12 år, basert på dokumentert historie om ikke-anion gap; hyperkloremisk, hypokalemisk metabolsk acidose. Alder 6 måneder til 65 år. (n = 40)	Styrken er 6,44 (± 10%) mEq/g ADV7103 (alkaliserende styrke).				

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - <i>nasjonalt/lokalt</i>	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - <i>internasjonalt</i>	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. Potassium bicarbonate + potassium citrate. Specialist Pharmacy Service, NHS. Oppdatert 22. november 2019. Hentet fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/potassium-bicarbonate-potassium-citrate/> [Internet].
2. Public summary of opinion on orphan designation: Tripotassium citrate monohydrate and potassium hydrogen carbonate for the treatment of distal renal tubular acidosis. European Medicines Agency. Publisert 11. juli 2017. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1888-public-summary-opinion-orphan-designation-tripotassium-citrate-monohydrate-potassium-hydrogen_en.pdf. European Medicines Agency; 2017.
3. Pediatriveiledere. Generell veileder. Nyre, urinveier og kjønnsorganer. Kap. 10.5 Tubulopatii. Norsk barnelegeforening. Revidert 2017. Hentet fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5972&key=144618>. In: barnelegeforening N, editor.
4. Emmett M, Palmer B. Etiology and diagnosis of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis. UpToDate. Oppdatert: 8. juni 2018. Hentet fra: <https://www.uptodate.com/>.
5. EU/3/17/1888 - Orphan designation. European Medicines Agency. Publisert 17. juli 2017. Hentet fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171888>.
6. Advicenne. Advicenne confirms prevalence of distal renal tubular acidosis (dRTA) and cystinuria at ISPOR conference. Publisert 13. juni 2019. Hentet fra: https://advicenne.com/2019/wp-content/uploads/2019/06/20190613_Advicenne_PR_Poster-presentation-at-ISPOR.pdf. 2019.
7. Emmett M, Palmer B. Treatment of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis. UpToDate. Oppdatert: 4. november 2019. Hentet fra: <https://www.uptodate.com/>.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
22.05.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden