

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Nitisinone (Orfadin) til behandling av alkaptonuri hos voksne.

#### 1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: A16AX04  
Virkestoffnavn: Nitisinone  
Handelsnavn: Orfadin  
Legemiddelform: Kapsel  
MT-søker/innehaver:  
Swedish Orphan biovitrum

#### 1.3 Type metode

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

#### 1.4 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.5 Fagfelt i MedNytt

Endokrinologi

#### 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
- 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](http://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:** Alkaptonuri er en sjelden, recessivt arvelig stoffskiftesykdom hvor kroppen mangler et funksjonelt enzym som gjør at aminosyrene tyrosin og fenyylalanin ikke brytes fullstendig ned (2,3). Dette skyldes en mutasjon i genet som koder for enzymet homogentisat-1,2-dioksygenase (HDG). HDG katalyserer normalt nedbrytningen av homogentisinsyre (HGA), som er et mellomprodukt i tyrosinmetabolismen. Ved alkaptonuri stopper derfor nedbrytningen av tyrosin opp ved dannelse av HGA. HGA skiller ut via nyrene med urinen, men kan også avleires i bindevev og brusk. Tilstanden gir en unormalt mørk urin, og ved langvarig eksponering for oksygen kan urinen bli svart. Foruten mørk urin forekommer vanligvis ikke andre symptomer før i voksen alder. Berørte individer kan da utvikle en tilstand kalt «ochronosis» som karakteriseres av en grå-blå eller grå-svart pigmentering av brusk og bindevev (4). Over tid kan akkumulering av HGA gi skjørhet og svekket funksjon i sener, leddbånd og bein. Langvarig alkaptonuri fører til kroniske leddsmerter og betennelser (leddgikt), spesielt i ryggraden og store ledd. Sykdommen kan også gi opphav til problemer i hjerte og nyrer. Diagnosen stilles basert på det kliniske bildet og tilstedeværelse av HGA i urinen (3,4).

Alkaptonuri er en sjelden arvelig sykdom med en estimert insidens på 1:250 000 til 1:1 000 000 (4,5,6). I UK er det 64 registrerte tilfeller, mens det i Sverige kun er et fåtall kjente tilfeller (5,6). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

**Dagens behandling:** Alkaptonuri er en livslang tilstand hvor det på nåværende tidspunkt ikke finnes en godkjent behandling eller kur. Behandlingen er i stedet rettet mot de spesifikke symptomene som er tilstede på individnivå. Smertestillende og anti-inflammatoriske medikamenter brukes for behandling av leddsmerter, men mange av pasientene vil trenge kirurgisk behandling (bytte av hofte, kne eller skulderledd). Begrenset inntak av proteiner i dietten, samt høye doser av vitamin C er andre alternativer som blir benyttet, men vist seg lite effektive over tid (3,4).

### Virkningsmekanisme

Nitisinone er en kompetitiv hemmer av 4-hydroksyfenylpyruvatdioksygenase, et enzym som er viktig for nedbrytning av aminosyren tyrosin. Ved å hemme nedbrytningen av tyrosin på et tidligere stadiet hos pasienter med alkaptonuri forhindres opphopning av det skadelige mellomproduktet homogentisinsyre. Nitisinone er formulert som kapsler og administreres peroralt (3,6,7).

### Tidligere godkjent indikasjon

Behandling av voksne og barn i alle aldre med bekreftet diagnose på hereditær tyrosinemi type 1 (HT-1) i kombinasjon med diettmessig restriksjon av tyrosin og fenyylalanin.

### Mulig indikasjon

Behandling av voksne pasienter med alkaptonuri

### 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)

Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [SONIA 2- randomisert, åpen studie].

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter over 25 år diagnostisert med alkaptonuri  (Estimert n=140)	Nitisinone 10 mg daglig	Ingen behandling	24 t måling av homogentisinsyre (HGA) i urinen etter 12 måneder	SONIA 2 <a href="#">NCT01916382</a> Fase 3	Estimert avsluttet februar 2020.  Studieresultater ikke publisert.

#### 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 (3,5).

## 4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Agenda for the meeting on 23-26 March 2020, EMA. Tilgjengelig fra [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-23-26-march-2020-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-23-26-march-2020-meeting_en.pdf)
2. Alkaptonuri: Store Medisinske Leksikon [oppdatert 6. november 2014]. Tilgjengelig fra <https://sml.snl.no/alkaptonuri>
3. Nitisinone for Alkaptonuria: NIHR Innovation Observatory [oppdatert august 2019]. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2019/08/13330-Nitisinone-for-Alkaptonuria-V1.0-AUG2019-NON-CONF.pdf>
4. Alkaptonuria: National Organization for Rare Disorders (NORD) [oppdatert 2017]. Tilgjengelig fra <https://rarediseases.org/rare-diseases/alkaptonuria/>
5. Nitisinone: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 19. september 2019]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nitisinone/>
6. Alkaptonuri: Sosialstyrelsen [oppdatert 07. Desember 2017]. Tilgjengelig fra <https://www.sosialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/alkaptonuri/>
7. Prepratortale Orfadin: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orfadin-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orfadin-epar-product-information_no.pdf)

## 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