

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Palovarotene til behandling av fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)

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) (1, 2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: M09X

Virkestoffnavn:
Palovarotene

Handelsnavn:

Legemiddelform: Kapsel
hard

MT-søker/innehaver: Ipsen
Pharma (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

Muskel- og
skjelettsykdommer

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

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) er en svært sjelden arvelig bindevevstilstand som er forårsaket av en mutasjon i ACVR1 genet. ACVR1 er et viktig gen for aktivering av proteiner som er med i prosessen for å danne og reparere skjelettet (3). Mutasjon i dette genet er vist å forårsake ukontrollert beinformasjon (4). FOP kjennetegnes av medfødte misformede stortær og gradvis økende forbening av bløtvevet i kroppen, såkalt heterotop ossifikasjon (HO). Barn med FOP får ofte symptomer før 10 års alder i form av episoder med smertefulle og betente, røde hevelser i bløtvev kalt «flare-ups». Noen «flare-ups» går spontant tilbake, men de fleste vil etter dager til uker forvandle bløtvevet (skjelettmuskulatur, sener, leddbånd og bindehinner) til modent HO. «Flare-ups» kan komme spontant eller utløses av traumer/ skader, stikk eller kirurgiske inngrep, som kan akselerere sykdomsutviklingen. Det er stor variasjon i alvorlighetsgrad og symptomer, men pasienter med tilstanden blir som oftest avhengig av rullestol før de har fylt 30 år og har lavere gjennomsnittlig levetid enn den generelle befolkningen (3,6).

Det er usikkert hvor mange norske pasienter som har FOP, men det antas at mindre enn 1 person per 1 000 000 innbyggere har tilstanden (5).

Dagens behandling

Det finnes ikke et nasjonalt handlingsprogram for FOP. En gruppe av ulike spesialister har publisert retningslinjer for behandling og oppfølging av personer med FOP (7). Det finnes ingen kurativ behandling, så behandlingen tar sikte på å dempe symptomer. Mange pasienter har noe effekt av betennelsesdempende medisiner (COX2 hemmere og NSAIDS) eller høy-dose steroider ved «flare-ups». Bruk av bisfosfonater vurderes for å forebygge bentap som er forårsaket av høye doser med steroidbehandlinger (3).

Virkningsmekanisme

Palovarotene er en selektiv retinoinsyrereceptor γ (RAR γ) agonist som virker ved å blokkere kondrogenese, en prosess som fører til bendannelse (HO), som potensielt kan redusere eller forebygge HO (8).

Tidligere godkjent indikasjon

N/A

Mulig indikasjon

Behandling av fibrodysplasia ossificans progressiva (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:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter 4 år eller eldre med FOP som tidligere har deltatt i Clementia studier (n=110)	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg palovarotene daglig inntil 24 måneder etterfulgt av 20 mg palovarotene daglig i 28 dager etterfulgt av 10 mg palovarotene i 56 dager ved «flare ups» 	Ingen	Forandring av ny heterotopic ossification (HO) volum.	NCT03312634 , MOVE Fase III	Estimert sluttdato: November 2022.
Pasienter 14 år eller eldre med FOP som har deltatt i andre studier av palovarotene (n=61)	<p>Kronisk behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5 mg (eller dosen de fikk under MOVE-studien) palovarotene daglig <p>Behandling ved «flare ups»:</p> <ul style="list-style-type: none"> 20 mg palovarotene daglig i 28 dager etterfulgt av 10 mg palovarotene i 56 dager 	Ingen	Forekomst og beskrivelse av alle alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger som oppstår ved behandling, uansett om de anses å være knyttet til studieintervensjonen eller ikke	NCT05027802 PIVOINE Fase III	Estimert sluttdato: November 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (9).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1,10,11).

4. Referanser

- (1) Specialist Pharmacy Service NHS. (2019). Palovarotene. [Lest 07.10 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/palovarotene/>
- (2) European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 13-16 September 2021. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-13-16-september-2021-meeting_en.pdf
- (3) Sunnaas sykehus. (2020). Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). [Oppdatert april 2020; lest 07.10 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sunnaas.no/fag-og-forskning/kompetansesentre-og-tjenester/trs-kompetansesenter-for-sjeldne-diagnoser/sjeldne-diagnoser/fibrodysplasia-ossificans-progressiva-fop#skjelettet>
- (4) Hildebrand, L., Schmidt-von Kegler, M., Walther, M., Seemann, P., & Stange, K. (2019). Limb specific Acvr1-knockout during embryogenesis in mice exhibits great toe malformation as seen in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, 248(5), 396–403. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24>
- (5) Frederick K, Pignolo R, Shore E. (2011). Fibrodysplasia ossificans progressive. Orpha.net. [Oppdatert mars 2011; lest 07.10 2021]. Tilgjengelig fra: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=205&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=FOP&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Fibrodysplasia-ossificans-progressiva&title=Fibrodysplasia%20ossificans%20progressiva&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=205&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=FOP&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Fibrodysplasia-ossificans-progressiva&title=Fibrodysplasia%20ossificans%20progressiva&search=Disease_Search_Simple)
- (6) Kaplan, F. S., Zasloff, M. A., Kitterman, J. A., Shore, E. M., Hong, C. C., & Rocke, D. M. (2010). Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 92(3), 686–691. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.00705>
- (7) Kaplan FS, et al. [The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations](#). Proc Intl Clin Council FOP 2019; 1:1-111
- (8) Chakkalakal, S. A., Uchibe, K., Convente, M. R., Zhang, D., Economides, A. N., Kaplan, F. S., Pacifici, M., Iwamoto, M., & Shore, E. M. (2016). Palovarotene Inhibits Heterotopic Ossification and Maintains Limb Mobility and Growth in Mice With the Human ACVR1(R206H) Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Mutation. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 31(9), 1666–1675. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2820>
- (9) Sabir, A. H., & Cole, T. (2019). The evolving therapeutic landscape of genetic skeletal disorders. *Orphanet journal of rare diseases*, 14(1), 300. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1222-2>
- (10) NIHR Innovation Observatory. (2019). Palovarotene for flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva – first line. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 27226. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/palovarotene-for-flare-ups-in-fibrodysplasia-ossificans-progressiva-first-line/>
- (11) NIHR Innovation Observatory. (2019). Palovarotene for episodic and chronic use in fibrodysplasia ossificans progressiva – first line. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 10300. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/palovarotene-for-episodic-and-chronic-use-in-fibrodysplasia-ossificans-progressiva-first-line/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.01.2022	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.