

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Hydroksykarbamid (Siklos) til behandling av alvorlig kronisk anemi (hemoglobinnivå < 6 g/dL eller < 7 g/dL med dårlig klinisk eller funksjonell toleranse) hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av sigdcellesykdom.

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) (8).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XX05

Virkestoffnavn:
Hydroksykarbamid

Handelsnavn: Siklos

Legemiddelform: Tablett

MT-søker/innehaver:
Addmedica (5).

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

Blodsykdommer

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
 Etske 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 metodevarslere. Metodevarslere som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Sigdcellesykdom omfatter flere forskjellige arvelige lidelser som innebærer en feil i de røde blodlegemene. Disse blodlegemene er vanligvis tallerkenformete, mens de ved sigdcellesykdom får en sigdform. Dette hemmer blodets evne til å ta opp og frakte oksygen rundt om i kroppen. I tillegg kan sykdommen gi blodmangel (sigdcelleanemi). Dette gjelder særlig for den mest alvorlige formen for sigdcellesykdom. Sigdcelleformete blodceller skaper vaso-okklusive kriser (VOE) ved å sette seg fast i små blodårer og blokkere dem. Dette kan hindre den normale blodstrømmen og redusere oksygentilførsel til vev noe som gir opphav til smerter, for eksempel i skjelett og muskulatur. Slike VOE kan også skape ytterligere vevsskade og betennelse når blodtilførsel returneres (reperfusjonsskade) (1).

Sigdcellesykdom er den hyppigste arvelige blodsykdom globalt der omtrent 5% av verdens populasjon er bærere av tilstanden (det vil si, har arvet genfeilen fra bare en av foreldrene). Bærere blir ikke selv syke, men kan få barn med sykdommen. Personer som arver genfeilen fra begge foreldre får sigdcellesykdom og blir syke. Sigdcellesykdom er sjelden hos mennesker med genetisk avstamning fra Nord-Europa. Den er vanligst i Afrika, men finnes også hos personer fra Karibien, Midt-Østen og Asia (1). I Norge ble det ved registrering i 1996-97 funnet 25 pasienter med diagnosen sigdcelleanemi (2). På grunn av økt mobilitet av verdens populasjoner, kan man forvente en økning i sigdcellesykdoms prevalens i flere land, blant annet Norge.

Dagens behandling

Behandlingen av sigdcellesykdom innebærer forebygging og behandling av infeksjoner (f.eks. ved vaksinasjon og bruk av antibiotika) samt lindring av akutte, og etter hvert kroniske, følgesykdommer som oftest resulterer i sykehusinnleggelse (f.eks. vaso-okklusiv kriser). Benmargstransplantasjon er på forsøksstadiet, og tilbys ikke alle. Behandlingen er svært krevende, og det er dessuten fare for alvorlige og farlige bivirkninger for mottageren.

Den eneste medisinske behandlingen spesifikt rettet mot sigdcelleanemien er hydroxyurea (hydroksykarbamid) tabletter (Siklos) som reduserer dødelighet og smerter ved sykdommen (3). Siklos er assosiert med noen bivirkninger f.eks. reduksjon av en type hvite blodlegemer (nøytrofile). Ved behandling med hydroksykarbamid skal man ikke gi levende vaksiner under behandling og seks måneder etter avsluttet behandling (1).

Virkningsmekanisme

Hydroksykarbamid blokkerer veksten og reproduksjonen av noen celler, for eksempel blodceller. Selv om alle virkningsmekanismene til hydroksykarbamid ikke er fullt ut kartlagt, kan hydroksykarbamid redusere antall celler som sirkulerer i blodet, samt forhindre at røde blodlegemer endrer form hos pasienter med sigdcellesykdom. Dette reduserer risikoen for at blodkar blokkeres.

Hydroksykarbamid, som tidligere var kjent som hydroksyurea, har vært tilgjengelig i EU i flere tiår for bruk ved andre sykdommer, inkludert noen typer kreft (4)(5).

Tidligere godkjent indikasjon

Siklos er indisert til forebygging av tilbakevendende smertefulle vaso-okklusive kriser, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom (5).

Mulig indikasjon

Behandling av alvorlig kronisk anemi (hemoglobinnivå < 6 g/dL eller < 7 g/dL med dårlig klinisk eller funksjonell toleranse) hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av sigdcellesykdom (8).

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 tre randomiserte og blindede kliniske studier:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hoved-utfallsmål	Studienr., fase	Tids-perspektiv resultater
Barn mellom 9 og 18 måneder med sigdcellesykdom (N = 193)	Hydroxyurea	Placebo	Behandlings-forskjeller ved endring i kvalitativ miltfunksjon fra baseline (før behandlings-start og etter 2 år)	NCT00006400 Fase III	Fullført September 2009, resultater foreligger
Barn og unge voksne mellom 6 mnd og 21 år med sigdcellesykdom (N = 116)	Deltakere som er randomisert til standardarmen vil få en startdose med hydroxyurea på 20 mg / kg / dag.	Farmakokinetisk guidet startdose av hydroxyurea basert på PK-prøver tatt ved baseline med mål om et område under kurven (AUC) på 115 mg * t / l i et forsøk på å tilnærme maksimal tolerert dose (MTD). Denne dosen vil ikke overstige den maksimale tolererte dosen på 35 mg / kg / dag.	Fetalt hemoglobin (HbF) -svar etter seks måneders hydroxyureaterapi (6 mnd. etter start av daglig hydroxyurea-behandling)	NCT03789591 Fase III	Estimert fullført Desember 2022
Menn og kvinner i alderen 18 til 50 med minst tre legebekker eller sykehusinnleggelser for sigdcelleanemi i løpet av året før rekruttering, med mer enn 20 kriser per år. (N = 299)	Hydroxyurea	N/A	Forekomst av vaso-okklusiv (smertefull) krise, målt i løpet av de to første årene en pasient ble registrert i studien.	NCT00000586 Fase III	Fullført Juni 1994
Barn med full manifestasjon av sigdcellesykdom ledsaget av akutt smertefull krise i alderen 5-15 år. (N = 350)	Gruppe 1-8: 1: Omega-3 2: Vit-D 3: Sinkulfat 4: Statiner 5: Hydroxyurea 6: Tilskudd av folsyre 7: Morfinsulfat 8: Blodtransfusjon	N/A	C-reaktivt protein mg/L (Tidsramme: 10 måneder)	NCT04301336 Fase II & III	Fullføres November 2020

3.2 Metodevurderinger og –varsel	
Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre legemidler som omfatter liknende indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2019_077 Hydroksykarbamid (Xromi) og ID2018_095 L-Glutamin)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6, 7).
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. Sigdcellesykdom [Oppdatert 28. januar 2020]. Redaksjonen, Helsebibliotek.no. Tilgjengelig fra <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/blod/sigdcellesykdom> [Hentet 04. november 2020].
2. Græsdal K, Gundersen K, Holm B, Waage A. Talassemi og sigdcellesykdom i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 678-80. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf2001--678-80.pdf>
3. Sigdcellesykdom behandling. Oslo Universitetssykehus. [Hentet den 04. November 2020] Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/sigdcellesykdom-behandling>.
4. Siklos - hydroxycarbamide. European Medicines Agency. [Hentet 04. november 2020] Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/siklos>.
5. Siklos - Preparatomtale. European Medicines Agency. [Hentet 04. november 2020] Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/siklos-epar-product-information_no.pdf
6. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4(4):CD002202. Published 2017 Apr 20. doi:10.1002/14651858.CD002202.pub2
7. Hasson C, Veling L, Rico J, Mhaskar R. The role of hydroxyurea to prevent silent stroke in sickle cell disease: Systematic review and meta-analysis. Medicine. 2019;98(51):e18225. .
8. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 12-15 October 2020, European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: [Committee for medicinal products for human use \(CHMP\) agenda for the meeting on 12-15 October 2020 \(europa.eu\)](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden