

## Metodevarsel for legemiddel

### 1. Status og oppsummering

## Natriumfenylbutyrat / ursodoksikoltaurin til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS)

#### 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 legemiddelkontoret (EMA) (1). US Food and Drug Administration (FDA) har foreløpig ikke anbefalt metoden for innføring, men skal gjøre en ny vurdering i september 2022 (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: N/A

Virkestoffnavn:  
natriumfenylbutyrat /  
ursodoksikoltaurin

Legemiddelform: Pulver til  
mikstur

MT-søker/innehaver:  
Amylyx Pharmaceuticals

#### 1.3 Metodetype

- Legemiddel  
 Annet:

#### 1.4 Tag (merknad)

- Vaksine  
 Avansert terapi (gen-/celleterapi)  
 Medisinsk stråling  
 Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

- Specialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Nevrologi

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

##### Metodevurderinger

- Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering (CUA)  
 Forenklet vurdering  
 Avvente bestilling  
 Ingen metodevurdering  
 Kan være egnet for FINOSE

##### 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:

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](http://Legemiddelverkets nettsider).

\*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](http://Legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en sjelden sykdom som fører til muskelsvinn fordi nervecellene som sender signaler fra hjernen til musklene blir ødelagt. Dette fører til at musklene som mister sin nerveforsyning blir gradvis svakere og tynnere. De første symptomene manifesterer seg vanligvis ved svekkelse i en arm, et ben eller som utydelig tale. Derfra vil symptomene forverres, og pasienter med ALS vil etter hvert få vansker med å utføre bevegelser som å gå, løpe, løfte, bære eller gjøre håndarbeid. Musklene i svelget kan lammes, som fører til vansker med å svelge mat og drikke (3). ALS er en sykdom som i dag ikke kan helbredes og sykdommen blir verre over tid.

Sykdomsforløpet og hvor fort den forverres kan variere mye fra pasient til pasient. De fleste lever tre til fem år etter at diagnosen er stilt, men 10-20 prosent kan leve i minst ti år (4).

Gjennomsnittsalder ved sykdomsdebutering er ca. 55 år, og rammer oftere hos menn enn hos kvinner. Det oppstår ca. 3 tilfeller pr 100 000 innbygger hvert år, og i Norge er det ca. 300-400 pasienter med diagnose ALS til enhver tid (4).

### Dagens behandling

Det finnes ingen behandling som kan stanse eller snu sykdomsutviklingen ved ALS. Legemiddelet riluzol har en moderat, bremsende effekt. Lindrende behandling tilbys mot plager som spastisitet, muskelskjelettsmerter (hos opptil 70 prosent), pustevansker, slim i luftveiene, angst (4).

### Virkningsmekanisme

Metoden inneholder to virkestoff. *Natriumfenylbutyrat* er en histondeacetylasehemmer som har vist seg å oppregulere varmesjokkproteiner og fungerer som en liten molekylær leder, og reduserer derved toksisitet fra endoplasmatisk retikulumstress. *Ursodoksikolaurin* gjenvinner mitokondriell bioenergetisk underskudd gjennom flere mekanismer, inkludert ved å forhindre translokasjon av Bax-proteinet inn i mitokondriell membran, og reduserer dermed mitokondriell permeabilitet og øker apoptotisk terskel for cellen (5).

### Tidligere godkjent indikasjon

-

### Mulig indikasjon

Til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS) (1,2).

### 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
- Det er **ikke vurdert** 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 én klinisk studie:

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med sporadisk eller familiær ALS diagnostisert etter definisjonene World Federation of Neurology revised El Escorial criteria som fikk de første symptomene for 18 måneder siden eller mindre med en Slow Vital Capacity (SVC) >60% (n = 137)	AMX0035* administrert oralt eller via ernæringssonde daglig de første tre ukene, deretter to ganger daglig	Placebo administrert oralt eller via ernæringssonde daglig de første tre ukene, deretter to ganger daglig	Endring i stigningstallet til Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) etter 24 uker	<a href="#">NCT03127514</a> Fase II CENTAUR	Ferdigstilt, resultater foreligger (5)
Voksne pasienter med ALS diagnose (sikker eller klinisk sannsynlig) som fikk de første symptomene for mindre enn 24 måneder siden (n = 600)	AMX0035* administrert oralt eller via ernæringssonde daglig de første tre ukene, deretter to ganger daglig. Total varighet på 48 uker	Placebo administrert oralt eller via ernæringssonde daglig de første tre ukene, deretter to ganger daglig. Total varighet på 48 uker	Endring i stigningstallet til Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) og overlevelse etter 48 uker	<a href="#">NCT05021536</a> Fase III Phoenix	Mars 2024

\* AMX0035 er studienavnet til metoden, natriumfenylbutyrat / ursodoksikolktaurin

#### 3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og lokalt

<b>Metodevurdering</b>	Minst tre andre metoder er vurdert og bestilt til vurdering for samme indikasjon: se Nye Metoder <a href="#">ID2022_095</a> , <a href="#">ID2018_036</a> og <a href="#">ID2018_122</a> .
<b>Metodevarsel</b>	Det finnes minst et relevant internasjonalt metodevarsel (2).

## 4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Draft agenda for the meeting on 20-23 June 2022. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-june-2022-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-june-2022-meeting_en.pdf)
2. Sodium phenylbutyrate + tauroursodeoxycholic acid: Specialist Pharmacy Service, NHS. [Hentet 01. juli 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/sodium-phenylbutyrate-tauroursodeoxycholic-acid/#:~:text=sodium%20phenylbutyrate%20/%20ursodocoltaurine>
3. Amyotrofisk lateral sklerose (ALS): Helsenorge. [Sist oppdatert: 11. januar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/hjerne-og-nerver/als/>
4. Amyotrofisk lateralsklerose (ALS): Norsk helseinformatikk. [sist oppdatert: 21. desember 2021]. tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hjernenervesystem/ulike-sykdommer/amyotrofisk-lateralsklerose-als/?page=1>
5. Paganoni S. et al [Trial of Sodium Phenylbutyrate–Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis](#). N Engl J Med 2020; 383:919-930

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.09.2022	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.