

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Glucarpidase til behandling av pasienter med risiko for metotreksattsittet

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden har vært godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) siden 2012 (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) EU/3/02/128 (1)(3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
V03AF09

Virkestoffnavn:
Glucarpidase

Handelsnavn: NA

Legemiddelform:
Injeksjonsvæske

MT-søker/innehaver:
Protherics Medicines
Development Europe B.V.
(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

- ☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer

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 metodevarslings. Metodevarslings 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](https://om.mednytt.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Metotreksats viktigste bruksområder er kreftbehandling (høydose) og behandling av autoimmune tilstander som leddgikt og psoriasis (lavdose). Metotreksat kan gis intravenøst, intratekalt, intramuskulært og peroralt. Metotreksat kan gi alvorlige forgiftninger ved feildosering. Metotreksat elimineres relativt raskt via nyrene. Ved normal nyrefunksjon vil derfor tiltak som økt væsketilførsel og alkalisering av urin (å gjøre urinen mer basisk) normalt være tilstrekkelige. Ved sur urin kan metotreksat krystalliseres ut i nyrene og gi akutt alvorlig nyresvikt som vil medføre redusert utskillelse av metotreksat og potensielt toksiske effekter på benmarg, lever og nyrer. Glucarpidase gis som en antidot (motgift) ved potensielt fatale overdoseringer av metotreksat kombinert med redusert nyrefunksjon som følge av metotreksattoksisitet eller annen årsak. En dose er vist å redusere serumnivå av metotreksat med 87-99% i løpet av 15 minutter (5). Dersom serumnivået ikke reduseres tilstrekkelig med en dose, kan ytterligere 1-2 doser gis. Det er usikkert hvor mange pasienter som er aktuelle for behandling.

Dagens behandling

Metotreksatforgiftning behandles med væske, alkalisering av urin, og folsyre (dels for å redusere opptak fra tarm, dels som antidot), samt noen få ganger med antidoten karboksypeptidase (glucarpidase) (4). Glucarpidase anbefales ved alvorlig overdosering etter intratekal administrasjon (direkte i ryggmarg). Preparatet uten MT lagres i Norge som antidot (7).

Virkningsmekanisme

Glucarpidase er et rekombinant enzym fremstilt i bakteriekultur, som raskt spalter ekstracellulært metotreksat til DAMPA (inaktiv metabolitt) og glutamat og gir derved en rask reduksjon i metotreksatnivået i serum uavhengig av nyrefunksjon. Det er viktig å være klar over at glucarpidase også spalter folat slik at folat ikke vil fungere som antidot mot metotreksat i kombinasjon med glucarpidase (4).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Behandling av pasienter med risiko for metotreksattoksisitet (1).

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 fem prospektive, åpne, kliniske studier uten kontrollarm, med publiserte resultater (4). For informasjon om ytterligere studier henvises til www.clinicaltrials.gov.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter behandlet med høydose MTX og med MTX >10µmol/L >42 timer etter start eller nyresvikt med CrCL<60 ml/min/m ² og MTX>2SD over gj.snitt >12 timer etter start. N=20	Glucarpidase 50U/kg, 1 – 3 ganger	Ingen	Median reduksjon i serum MTX Antall pasienter med behov for dialyse Antall døde	Ukjent studienummer. Fase 2 Publisert av Widemann et al	Publisert i J Clin Oncol 1997
Pasienter behandlet med høydose MTX og med MTX >10µmol/L >42 timer etter start eller nyresvikt med CrCL<60 ml/min/m ² og MTX>2SD over gj.snitt >12 timer etter start. N=100	Glucarpidase 50U/kg, 1 – 3 ganger	Ingen	Median reduksjon i serum MTX Antall pasienter med behov for dialyse Antall døde	Ukjent studienummer. Fase 2. Publisert av Widemann et al	Publisert i J Clin Oncol 2010
Pasienter behandlet med høydose MTX og med MTX >10µmol/L >36 timer etter start eller nyresvikt med SCr>1,5ULN og forsinket MTX ekskresjon MTX >12 timer etter start. N=8	Glucarpidase 50 U/kg gitt en gang	Ingen	Median reduksjon i serum MTX Antall pasienter med behov for dialyse Antall døde	Ukjent studienummer. Fase 2 Publisert av Krause et al	Publisert i Leuk Lymphoma 2002
Pasienter behandlet med høydose MTX og med MTX>10µmol/L ved 36 t, >5µmol/L ved 42 t eller >3 µmol/L ved 48 timer etter doseringsstart og/eller redusert diurese eller forhøyet serumkreatinin. N=65	Glucarpidase 50 U/kg gitt en gang. 9 pasienter fikk en dose nr 2.	Ingen	Median reduksjon i serum MTX Antall pasienter med behov for dialyse Antall døde	Ukjent studienummer. Fase 2. Publisert av Buchen et al. Multisenterstudie utført i Europa, 13 land inkl Norge.	Publisert i Br. J.Cancer 2005
Pasienter behandlet med høydose MTX og med MTX>5µmol/L ved 42 t eller >3 µmol/L etter doseringsstart eller forhøyet serumkreatinin og/eller oliguri N=43	Glucarpidase 50 U/kg gitt en gang	Ingen	Median reduksjon i serum MTX Antall pasienter med behov for dialyse Antall døde	Ukjent studienummer. Fase 2. Publisert av Schwartz et al	Publisert i The Oncologist 2007

3.2 Metodevurderinger og –varsel	
Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante norske metodevurderinger identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (5) - Det foreligger en beslutning på finansiering og bruk av NHS England (6)
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. EMA Committee for medicinal products for human use (CHMP): Agenda for the meeting on 07-10 December 2020. Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-7-10-december-2020-meeting_en.pdf Lest 14.01.2021
2. U.S.Food and drug administration. 2012 Notifications. Tilgjengelig på : <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/2012-notifications> Lest 06.01.2021
3. European Medicines Agency: Orphan designation. Tilgjengelig på: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu302128> Lest 06.01.2021
4. Metotreksat – behandlingsanbefaling ved akutt forgiftning. Utarbeidet av Giftinformasjonen 2018. Tilgjengelig på <https://www.helsebiblioteket.no/forgiftninger/legemidler/metotreksat-behandlingsanbefaling-ved-forgiftning#Behandlingintratekalt> Lest 06.01.2021.
5. Cavone JL et al. Glucarpidase Intervention for delayed methotrexate clearance. *Annals of Pharmacotherapy* 2014, vol 48 (7), 897-907.
6. NHS England, Clinical commissioning Policy: Glucarpidase for the urgent treatment of methotrexate-induced renal dysfunction. NHS England B15//P/a. Tilgjengelig på: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Glucarpidase-for-the-urgent-treatment-of-methotrexate-induced-renal-dysfunction.pdf>
7. Rekvirering av glukarpidase (Voraxaze) fra Sykehusapotekene Oslo. eHåndbok for Oslo Universitetssykehus, tilgjengelig på <https://ehandboken.ous-hf.no/document/99464>. Lest 06.01.2021.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden