

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Maraliksibat til behandling av kolestatisk leversykdom hos personer fra 1 år med Alagilles syndrom

1.1 Oppsummering*

Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er godkjent i USA under preparatnavnet Livmarli. Metoden er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: A05AX04
Virkestoffnavn: Maraliksibat
Handelsnavn: -
Legemiddelform: Mikstur, oppløsning
MT-søker/innehaver: Mirum Pharmaceuticals International B.V. (2)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merkna)

- ☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Mage- og tarmsykdommer

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

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

*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](https://legemiddelsok.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Alagilles syndrom er en sjelden, medfødt sykdom som hovedsakelig rammer lever, hjerte, øyne, ansiktet og skjelettet. (3,4) I de fleste tilfellene skyldes sykdommen en genfeil (mutasjon) i ett av to gener, JAG1 eller NOTCH2. Mutasjonene påvirker utviklingen og spesialisering av celler i ulike organer under fosterperioden. Sykdommen er autosomal dominant, dvs. at genfeilen dominerer over det normale arveanlegget. Symptomer kan ses fra spedbarnsalderen eller tidlig barndom, men alvorlighetsgraden varierer mye, selv innenfor samme familie. Noen har midle symptomer, mens andre har alvorlige forstyrrelser som krever organtransplantasjon.

Leverskade ved Alagilles syndrom er oftest forårsaket av for få og små galleganger (4,5). Gallegangene leder galle (som hjelper til med å fordøye fett) fra leveren til galleblæren og tynntarmen. Kolestase er en tilstand hvor den normale utskillelsen av galle fra leveren til tarmen er forhindret. Dette resulterer i akkumulering av galle i leveren som forårsaker blant annet gulaktig skjær i huden og i det hvite på øynene (gulsott) og kløe i huden. Kløen kan være så plagsom at den fører til konsentrasjonsvansker og trøtthet, samt påvirke skolepresentasjoner og/eller arbeidsevne.

I Norge fødes 1-2 personer med diagnosen hvert år. (4) Det antas at det var ca. 70 personer med Alagilles syndrom i Norge i 2017. Det er uklart hvor mange som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger ingen nasjonale faglige retningslinjer. Målet med behandlingen er å øke galleutskillelsen fra leveren, behandle eventuell vitaminmangel, senke kolesterolnivået i blodet og redusere kløen. (5,6) Kløen kan forsøkes redusert med antihistaminer eller ved at kolestasen reduseres med ursodeoksykolsyre eller kolestyramin. Naltrekson og sertralin er også beskrevet brukt i litteraturen. Det foreligger ikke vitenskapelig dokumentasjon på effekten av noen av disse (7). De som ikke oppnår redusert kløe med medikamentell behandling, kan få tilbud om gallestomi. Ved gallestomi ledes noe av gallen fra gallegangen ut til en stomipose som er festet på magen. Resten går til tarmen via galleveiene. Ved leversvikt eller kløe som påvirker livskvaliteten i stor grad, kan det være aktuelt med levertransplantasjon.

Virkningsmekanisme	Maraliksibat blokkerer en transportør i tynntarmen som fører gallesyre tilbake til leveren for gjenbruk. (6) Ved å blokkere denne transportøren vil mer gallesyre skilles ut i avføring, slik at mengder gallesyrer i blodet og dermed kløen reduseres.
Tidligere godkjent indikasjon	N/A
Mulig indikasjon	(husk offentlig tilgjengelig kilde) Behandling av kolestatisk leversykdom hos pasienter 1 år og eldre med Alagilles syndrom (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 (randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert, fase II-studie)

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter 1-18 år med diagnostisert Alagilles syndrom, samt kolestase og moderat til alvorlig kløe N= 37	Maraliksibat 70, 140 eller 280 µg/kg administrert peroralt en gang daglig	Placebo administrert peroralt en gang daglig.	Endring i kløe innen 13 uker.	NCT02057692 Fase II	Avsluttet. Resultater foreligger.
Pasienter 1-18 år med diagnostisert Alagilles syndrom, samt kolestase og moderat til alvorlig kløe N= 20	Maraliksibat 140 µg/kg eller 280 µg/kg administrert peroralt en gang daglig.	Placebo administrert peroralt en gang daglig.	Endring i fastende gallesyrenivåer i serum innen 13 uker.	NCT01903460 IMAGO Fase II	Avsluttet. Resultater foreligger.
Pasienter 1-18 år med diagnostisert Alagilles syndrom og som har gjennomført hovedbehandlingsprotokoll med maraliksibat N=19	Maraliksibat administrert peroralt inntil 2 ganger daglig til et dosenivå som gir optimal kontroll av kløe, inntil 560 µg/kg/dag	Ingen	Endring i fastende gallesyrenivåer i serum innen 48 uker	NCT02047318 IMAGINE Fase II	Avsluttet Resultater foreligger
Pasienter 1-18 år med diagnostisert Alagilles syndrom, samt kolestase og kløe som skyldes kun leverforstyrrelser N= 31	Maraliksibat administrert peroralt en gang daglig opptil 400 µg/kg til uke 52, etterfulgt av dosering 2 ganger daglig basert på effekt og sikkerhet	Placebo administrert peroralt en gang daglig	Endring i gallesyrenivåer i serum fra uke 18 til uke 22 blant pasienter som hadde reduksjon ≥50% fra uke 12 til 18	NCT02160782 ICONIC Fase II	Avsluttet Resultater foreligger
Pasienter 1-18 år med diagnostisert Alagilles syndrom og som har gjennomført hovedbehandlingsprotokoll med maraliksibat N= 34	Maraliksibat administrert peroralt i doser inntil 280 µg/kg som gir optimal kontroll av kløe	Ingen	Endring i fastende gallesyrenivåer i serum innen uke 48	NCT02117713 IMAGINE- II Fase II	Avsluttet Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2021_082
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Samme metode er under vurdering for samme indikasjon internasjonalt. Se: https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10832/documents
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (6).

4. Referanser

1. Maralixibat. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert november 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/maralixibat/>
2. Minutes for the meeting on 24- 27 January 2022. European Medicines Agency. [publisert 16. mars 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-24-27-january-2022_en.pdf
3. Alagille syndrom. MedlinePlus. [oppdatert 07. april 2021] Tilgjengelig fra: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/alagille-syndrome/>
4. Alagille syndrom. Senter for sjeldne diagnoser, Oslo Universitetssykehus. [oppdatert januar 2020] Tilgjengelig fra: <https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Alagille/7472>
5. Alagilles syndrom. Helse Norge, Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser (NKSD). [oppdatert 01. august 2018] Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/sjeldne-diagnoser/alagilles-syndrom/>
6. Maralixibat for cholestatic liver disease in patients with Alagille syndrome. NIHR Innovation Observatory. [publisert 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/maralixibat-for-cholestatic-liver-disease-in-patients-with-alagille-syndrome/>
7. Alagille Syndrome. National Organization for Rare Disorders (NORD) Rare Disease database. [oppdatert 2020], (lest 28.03.2022). Tilgjengelig fra: <https://rarediseases.org/rare-diseases/alagille-syndrome/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
24.04.2022	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](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.