

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Alpelisib til behandling av barn og voksne med alvorlige manifestasjoner av PIK3CA-relatert overvekstsyndrom

1.1 Oppsummering*

Metoden er en ny registrering av kjent virkestoff (1). Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Metoden er godkjent av US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01EM03 Virkestoffnavn: alpelisib Handelsnavn: - Legemiddelform: tablett MT-søker/innehaver: Novartis Europharm Limited (2)	<input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel <input type="checkbox"/> Annet: 1.4 Tag (merkna) <input type="checkbox"/> Vaksine <input type="checkbox"/> Avansert terapi (gen-/celleterapi) <input type="checkbox"/> Medisinsk stråling <input checked="" type="checkbox"/> Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr <input type="checkbox"/> Annet:	<input checked="" type="checkbox"/> Spesialisthelsetjenesten <input type="checkbox"/> Folketrygd: blåresept <input type="checkbox"/> Kommune <input type="checkbox"/> Annet:	Sjeldne tilstander
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger <input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering <input checked="" type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering (CUA) <input type="checkbox"/> Forenklet vurdering <input type="checkbox"/> Avvente bestilling <input type="checkbox"/> Ingen metodevurdering <input type="checkbox"/> Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	<input checked="" type="checkbox"/> Klinisk effekt relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Sikkerhet relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Kostnader / Ressursbruk <input checked="" type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet Kommentar: <input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser <input type="checkbox"/> Ethiske vurderinger <input type="checkbox"/> Organisatoriske konsekvenser <input type="checkbox"/> Annet		

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. 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.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

PIK3CA-relatert overvekstsyndrom (PROS) er en gruppe av sjeldne genetiske sykdommer som fører til overvekst i ulike vev, inkludert vaskulært, lymfatisk, muskulært, skjelett- og fettvev (1,3). PROS er forårsaket av mutasjoner i PIK3CA genet som ofte oppdages ved fødsel eller de første leveår for de alvorlige manifestasjonene. Det finnes en rekke aktiverende PIK3CA mutasjoner som er spesifikt assosiert med hvert syndrom, men med noe genetisk overlapp mellom de forskjellige syndromene (1,3).

Pasientgrunnlaget er svært usikkert. PROS inkluderer flere ulike syndromer hvor insidens- og prevalensrater er ukjente. Sannsynligvis er det mange udiagnostiserte tilfeller, men med lavere sykdomsbyrde. Estimert insidens i Norge er 1/ 1 000 000 (estimert 5 pasienter/år som vil ha et behandlingsbehov) (1).

Dagens behandling

PROS er en alvorlig tilstand, og det finnes per i dag ingen godkjente medisiner for å behandle den underliggende årsaken til sykdommen.

Dagens behandling av PROS er begrenset og består av debulking kirurgi, amputasjon og/eller endovaskulære okklusive prosedyrer som hovedsakelig behandler symptomer og komplikasjoner av sykdommen (4).

Virkningsmekanisme

PROS skyldes mutasjoner i PIK3CA genet. Disse mutasjonene fører til celledmultiplikasjon, noe som igjen leder til overvekst i det affiserte vevet. Alpelisib er en PIK3CA hemmer som virker med å gjenopprette normal celledmultiplikasjon og dermed reduserer overvekst (2).

Tidligere godkjent indikasjon

Virkestoffet har annen godkjent indikasjon med annen formulering: Piqray er indisert i kombinasjon med fulvestrant til behandling av postmenopausale kvinner, samt menn, med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en PIK3CA-mutasjon etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi.

Mulig indikasjon

Alpelisib til behandling av pasienter med alvorlige manifestasjoner av PIK3CA-relatert overvekstsyndrom (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
- 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

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Barn (≥ 2 år) og voksne med alvorlig eller livstruende bekreftet/dokumentert PROS og med mutasjon i PIK3CA genet. (n=57)	Pasienter har blitt behandlet med minst en dose alpelisib før inklusjon i studien, som del av et <i>Compassionate Use Program</i> .	Ingen	Andel pasienter med respons (ja/nei) ved uke 24 (± 4 uker), definert som minst 20 % reduksjon fra indekssdato i summen av målbart mållesjonsvolum	NCT04285723 (EPIK-P1) Retrospektiv observasjons «chart review» studie med gjennomgang av medisinske journaler til pasienter med PROS	Avsluttet. Resultater foreligger (5)
Barn (≥ 2 år) og voksne med symptomatisk og/eller progressiv PROS med somatisk mutasjon i PIK3CA genet. (Estimert n= 189)	Voksne: 125 mg alpelisib oralt en gang daglig i 16 uker Barn 6-17 år: 50 mg (alpelisib oralt en gang daglig i 16 uker Barn 2-5 år: 50 mg alpelisib oralt en gang daglig Andre formuleringer og/eller dose testes til barn i egne studiekohorter	Voksne: placebo oralt en gang daglig i 16 uker Barn 6-17 år: placebo oralt en gang daglig i 16 uker ingen komparator ingen komparator	<u>Primært endepunkt:</u> Andel pasienter med bekreft objektiv respons rate (20% reduksjon fra baseline) opp til uke 24. <u>Sekundære endepunkt:</u> Andel pasienter med bekreft objektiv respons rate (20% reduksjon fra baseline) ved uke 16 og ved uke 24.	NCT04589650 (EPIK-P2) Fase 2; randomisert, dobbel-blindet, placebo kontrollert, multisenter studie	Estimert avsluttet juni 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	Det finnes en norsk ferdigstilt metodevurdering for virkestoffet, men for en annen indikasjon (se Nye metoder ID2019_070)
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant internasjonalt metodevarsel (6).

4. Referanser

1. Innspillskjema: Novartis, Innspillskjema til metodevarsel [innsendt dat: 02.12.2022]
2. European Medicines Agency, EMA [oppdatert 02.12.2022]. tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2420>
3. National Organization for Rare Disorders [oppdatert 02. desember 2022]. Tilgjengelig fra: <https://rarediseases.org/rare-diseases/pik3ca-related-overgrowth-spectrum/>
4. Oslo Universitetssykehus [oppdatert 02. desember 2022]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/kliniske-studier/voksne-og-barn-med-pik3ca-relatert-overvekstsyndrom>
5. Canaud G, et al. EPIK-P1: Retrospective Chart Review Study of Patients (pts) With PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS) Who Have Received Alpelisib (ALP) as Part of a Compassionate Use Programme. ESMO Congress, 2021.
6. Alpelisib. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 01.desember 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/alpelisib/#:~:text=alpelisib>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.01.2023	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.