

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Leniolisib til behandling av aktivert fosfoinositid 3-kinase delta syndrom (APDS)

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) og US Food and Drug Administration (FDA) (1, 2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01

Virkestoffnavn: leniolisib

Handelsnavn: -

Legemiddelform: tablett

MT-søker/innehaver:
Pharming Technologies B.V
(1)

1.3 Metodetype

- Legemiddel
 Annet

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Immunologi

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
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 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.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

*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.

<p>Aktivert PI3K (fosfoinositid 3-kinase) delta syndrom (APDS) er en sjelden heterozygot autosomal dominant arvelig immun sykdom som skyldes en genmutasjon enten i PIK3CD eller PIK3R1, gener som koder for enzymer som er involvert i mangfoldige celleprosesser som vekst, deling, motilitet, overlevelse og membrantrafikkering (4). Pasienter med APDS har et dysfunksjonelt immunforsvar som fører til gjentatte luftveis- og øreinfeksjoner i tidlig barndom, og til progressiv luftveisskade med bronkiektasi. Følger av sykdommen kan være lymfadenopati, nodulær lymfoid hyperplasi, EBV- og CMV-viremi, EBV-relatert lymfom, progressiv lymfopeni og svekket antistoffrespons (5). Prognosen til pasienter med APDS avhenger av alvorlighetsgraden og forløp av lungesykdommen, samt forekomst av EBV-relatert lymfom (6). Noen pasienter overlever til voksen alder, men de fleste har gjenstridige symptomer og livstruende lymfoproliferasjon. Forekomsten i Europa er omtrent 1 per million (3). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.</p>	
<p>Dagens behandling</p> <p>Vedvarende PI3K signalering fører til økt aktivering av mTOR signalveier. Noen pasienter med APDS har derfor nytte av legemidler som blokkerer mTOR-reseptoren, som for eksempel sirolimus (rapamycin). Ellers utgjør immunoglobulinerstatningsterapi, antimikrobiell profylakse, overvåking for CMV og EBV viremi, og bruk av anti-CMV legemidler og rituximab, bærebjelken i behandlingen av APDS. Stamcelletransplantasjon er en mulighet for pasienter som har livstruende lymfoproliferasjon og/eller infeksjoner. (5)</p>	
<p>Virkningsmekanisme</p>	<p>Leniolisib er en potent og selektiv hemmer av PI3K delta. Leniolisib førte til konsentrasjonsavhengig reduksjon av IgM og IgG sekresjon, men ikke IgA, fra B-celler i en <i>in vitro</i> modell (7). I dyremodeller viste leniolisib konsentrasjon- og tidsavhengig hemming av B-celleaktivering. Ved profylaktisk eller terapeutisk dosering hemmet leniolisib antigen-spesifikk antistoffproduksjon i en rottemodell for artritt (8).</p>
<p>Tidligere godkjent indikasjon</p>	<p>-</p>
<p>Mulig indikasjon</p>	<p>Behandling av aktivert fosfoinositid 3-kinase delta (APDS) (1).</p>
<p>Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics</p>	<p><input type="checkbox"/> Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input type="checkbox"/> Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) <input type="checkbox"/> Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode <input checked="" type="checkbox"/> Det er ikke vurdert om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode</p> <p>Kommentar fra FHI:</p>

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én randomisert kontrollert klinisk studie

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
<p>Pasienter mellom 12 og 75 år med APDS/PASLI assosiert PI3K-mutasjon og nodal og/eller ekstranodal lymfoproliferasjon i tillegg til andre kliniske manifestasjoner.</p> <p>N = 37</p>	<p>Del I: Leniolisib opptrapping fra 10 til 70 mg to ganger daglig i 12 uker (N = 6)</p> <p>Del II: Leniolisib 70 mg to ganger daglig i 12 uker (N = 31)</p>	<p>Del I: ingen</p> <p>Del II: placebo</p>	<p>Del I: Sikkerhet, farmakokinetikk</p> <p>Del II: koprimary endepunkter: Endring fra grunnlinjen i log₁₀ SPD i indekslesjoner (lymfeknuter), endring i andel naive B-celler.</p> <p>Viktige sekundære endepunkter: HRQoL, WPAI-CIQ, PGA, PtGA, etc.</p>	<p>NCT02435173</p>	<p>Avsluttet</p> <p>Resultater foreligger</p>

APDS: aktivert fosfoinositide 3-kinase delta syndrom; PASLI: p100 delta-aktiverende mutasjon forårsakende T-cellesenesescence, lymfadenopati og immunsvikt SPD: Sum og Product of Diameters; HRQoL: helserelatert livskvalitet; WPAI-CIQ: Work Productivity Activity Impairment questionnaire; PGA: Physician's Global Assessment; PtGA: Patient's Global Assessment.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Den samme metoden er under vurdering i Storbritannia. (9)
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 23-26 January 2023. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-23-26-january-2023_en.pdf
2. Drugs.com: leniolisib. Pharming announces US FDA Acceptance for priority review of its New Drug Application for leniolisib MedNews. Lest 16.03.2023. Tilgjengelig fra: <https://www.drugs.com/search.php?searchterm=leniolisib>
3. EU/3/20/2339: Orphan designation for the treatment of activated phosphoinositide-3-kinase delta syndrome Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2339>
4. Vanhaesebroeck B., Welham M.J., Kotani K. p110δ, a novel phosphoinositide 3-kinase in leukocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(9):4330–4335
5. Notarangelo, LD. Combined immunodeficiencies. I *UpToDate*, Orange, JSO (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Lest 16.03.2023. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/combined-immunodeficiencies?search=Activated%20phosphoinositide%20kinase%20delta%20syndrome%20§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H24580444&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H24580444
6. Okano T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinaseδsyndrome type 1. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(1):266. Epub 2018 May 18.
7. J Exp Med. 2018 Aug 6;215(8):2073-2095. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30018075>
8. ACS Med Chem Lett. 2017 Aug 25;8(9):975-980. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28947947/>
9. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Leniolisib for untreated activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome in people 12 years and older. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11046/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.04.2023	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.