

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Sirolimus til behandling av angiofibromer assosiert med tuberøs sklerosekompleks (TSC)

1.1 Oppsummering*

Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har MT i USA, og er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA10
Virkestoffnavn: sirolimus
Handelsnavn:
Legemiddelform: Gel
MT-søker/innehaver:
Plusultra pharma (1)

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

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Hudsykdommer

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
Kommentar:
 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](http://OmMedNytt).

*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

Tuberøs sklerosekompleks (TSC) er en autosomal dominant arvelig sykdom som gir forstyrret differensiering, proliferasjon og migrasjon av celler tidlig i fosterlivet. Sykdommen er knyttet til gener på kromosom 9 (TSC1) og kromosom 16 (TSC2). Mutasjon i begge gener gir vekst av hovedsakelig benigne svulster i hud, øyne, nyrer, hjerte og hjerne. Flertallet av sykdomstilfellene antas å skyldes nye somatiske mutasjoner. Symptombildet varierer, men hudrelaterte symptomer samt symptomer i sentralnervesystemet (autisme, andre atferdsforstyrrelser og epilepsi) er nesten alltid til stede. Noen pasienter får alvorlige organkomplikasjoner som nyresvikt, hjertearytmi og obstruktiv hydrocephalus.

Karakteristiske funn i hud inkluderer hypopigmenterte områder, angiofibromer og fibrøst plakk i panne. Angiofibromer er bindevevsknuter som opptrer i ansiktet hos 75-90% av pasientene og har utbredelse symmetrisk over nesen ut mot kinnene i et sommerfuglmønster. Angiofibromer ses oftest hos eldre barn og ungdommer.

Ca. én av 6 000 levendefødte antas rammet av sykdommen. Det antas at det fødes 5 – 6 barn med tuberøs sklerosekompleks hvert år i Norge. Ikke alle får diagnosen umiddelbart. Symptomer og funn kan debutere når som helst i oppveksten og i enkelte tilfeller kan sykdommen forløpe nærmest symptomfritt. Det er i dag rapportert 225 personer med syndromet i Norge, men på bakgrunn av nye prevalensstudier burde det være mellom 450 og 500. Over halvparten av pasientene fungerer helt normalt, og mange er bærere av tilstanden uten å ha symptomer (2). Det er usikkert hvor mange norske pasienter med angiofibromer knyttet til TSC som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Behandlingen av TSC rettes mot sykdommens nevrologiske og systemiske manifestasjoner som inkluderer epilepsi, nevropsykiatriske forstyrrelser, hjernesvulster, hudlesjoner, nyresykdom, lungesykdom, hjerteinvolvering og økt kreftrisiko. Medikamentell behandling av nyresvikt, hypertensjon og hjertesvikt kan bli nødvendig og de fleste behøver forebyggende behandling med ett eller flere antiepileptiske medikamenter. Angiofibromer kan behandles med laser eller fjernes kirurgisk (2). En annen mTOR-hemmer, everolimus (Votubia tabletter), er godkjent til behandling av nyreangioliom, refraktære anfall og subependymal gigantcelleastrocytom (SEGA) assosiert med TSC.

Virkningsmekanisme

TSC1- eller TSC2-genmutasjonene ved TSC fører til aktivering av mTOR (mammalsk «Target of Rapamycin»), som er en proteinkinase essensiell for cellyklusprogresjon. Sirolimus, som er også kjent som rapamycin, er en mTOR-hemmer. Blokkering av mTOR hemmer overføringen av signalet som følger binding av interleukin-2 til T-lymfocytens interleukin-2-reseptor. Sirolimus hemmer dermed T-celleaktivering og virker immundempende (3).

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Treatment of angiofibroma associated with tuberous sclerosis complex (4)

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
Pasienter fra 3 år med TSC og angiofibromer. N = 62	Topikal sirolimus 0,2 % gel applisert 2 ganger daglig	Placebo	Forbedringer i angiofibrom i uke 12	NCT02635789 Fase III	Avsluttet oktober 2016. Resultater foreligger.
Pasienter fra 3 år med TSC og angiofibromer N = 94	Topikal sirolimus 0,2 % gel applisert 2 ganger daglig	Ingen	Seponeringsfrekvens på grunn av uønskede hendelser i uke 52 og senere	NCT02634931 fase III	Avsluttet oktober 2018. Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst to relevante internasjonale metodevurderinger eller systematisk oversikter (5, 6).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (3).

4. Referanser

1. Sirolimus: Hyftor (EU), Hyftor (US) · Tuberous sclerosis complex-associated facial angiofibroma and other skin lesions in adults and children [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert april 2022; lest 27. mai 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/sirolimus/#:~:text=sirolimus>
2. Tuberøs sklerose. Norsk Elektronisk Legehåndboka, NEL. [sist oppdatert 05.01.2022; lest 27.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/nevrologi/tilstander-og-sykdommer/arvelige-sykdommer/tuberos-sklerose>
3. [Topical sirolimus for angiofibroma in tuberous sclerosis complex](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 17160.
4. Draft agenda for the meeting on 19-22 April 2022. Committee for medicinal products for human use (CHMP). European Medicine Agency (EMA). EMA/CHMP/184332/2022 Corr.11. [publisert 19. April 2022; lest 27.mai 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/chmp-agendas-minutes-highlights>
5. Lin YT, Yu CL, Tu YK, Chi CC. [Efficacy and Safety of Topical Mechanistic Target of Rapamycin Inhibitors for Facial Angiofibromas in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: A Systematic Review and Network Meta-Analysis](#). Biomedicines. 2022 Mar 31;10(4):826.
6. Swarbrick AW, Frederiks AJ, Foster RS. [Systematic review of sirolimus in dermatological conditions](#). Australas J Dermatol. 2021 Nov;62(4):461-469.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.06.2022	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.