

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

#### Berotrastat som forebyggende behandling av akutte angrep ved arvelig angioødem (HAE)

##### 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). Metoden har MT i USA. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) i Europa (1).

##### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: B06AC

Virkestoffnavn: Berotrastat

Legemiddelform: Kapsel, hard

MT-søker/innehaver:  
BioCryst Pharmaceuticals  
(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

- Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

##### 1.6 Fagområde

Hjerte- og karsykdommer

##### 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 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](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Angioødem er en forbigående hevelse i hud og slimhinner, forårsaket av en kraftig utvidelse av blodårene i vevet. Hereditært angioødem (HAE) er en sjelden, arvelig form for angioødem. HAE skyldes mangel på, eller redusert funksjon av C1-esterasehemmer, et protein som er involvert i å holde immunforsvarets komplementsystem i sjakk (3,4). Ved HAE kan mentalt stress, infeksjoner og traumer utløse anfall med hevelser som varer i 2-5 dager. Anfallene rammer ofte mage og tarm, som fører til kvalme, oppkast og diaré. Hevelser oppstår også ofte i ansikt, armer, ben og kjønnsorganer. Hevelser kan oppstå i munn og luftveier, som kan være dødelig. I sjeldne tilfeller kan anfallene gi hevelser i hjernen, som kan medføre hodepine, talebesvær, lammelser eller kramper (5).

Det er anslått at omtrent 100 personer lever med HAE i Norge (5).

### Dagens behandling

Legemiddelbehandling ved HAE tar sikte på både håndtering av akutte anfall, samt langtidsforebygging for å forhindre nye anfall. Akutt fase ved HAE-anfall kan behandles med C1-esterasehemmere administrert intravenøst. Bradykininreseptor-antagonisten icatibant kan også være aktuell som symptomatisk behandling ved akutte anfall av HAE. Traneksamsyre i tablettform, C1-esterasehemmere administrert subkutant og intravenøst og det monoklonale antistoffet lanadelumab administrert subkutant og som hemmer enzymet kallikrein er godkjent til anfallsforebyggende behandling ved HAE. Off label- bruk av danazol på godkjenningsfritak kan også være et aktuelt alternativ som anfallsforebyggende behandling (4, 5).

### Virkningsmekanisme

Berotralstat binder seg til og hemmer aktiviteten til kallikrein, som inngår i kallikrein-kinin systemet. Dette systemet er overaktivt hos pasienter med angioødem. Ved å hemme aktiviteten til kallikrein, reduseres antall anfall (2).

Berotralstat administreres som en kapsel til peroral bruk (2).

### Tidligere godkjent indikasjon

Ikke aktuelt

### Mulig indikasjon

Forebyggende behandling av akutte angrep ved arvelig angioødem (HAE) (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 minst en klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Paediatric patients from 12 to less than 18 years of age (and adults) with hereditary angioedema (HAE).  (n=96, estimated enrolment  N=121 (1))	BCX7353 110 mg capsule once daily  BCX7353 150 mg capsule once daily	Placebo- capsule	The rate of investigator-confirmed HAE attacks during dosing in the entire 24-week treatment period (Day 1 to Day 168)	<a href="#">NCT03485911</a>  BCX7353-302, APeX-2  (Fase 3)	Estimert avslutning av studie: Sep 2023
Paediatric patients from 12 to less than 18 years of age (and adults) with hereditary angioedema (HAE).  (n= 475, estimated enrolment)	BCX7353 110 mg capsule once daily  BCX7353 150 mg capsule once daily	None	The long term safety of oral BCX7353 capsules [Time Frame: 96 weeks] The number and percentage of subjects with treatment-emergent adverse events.	<a href="#">NCT03472040</a> BCX7353-204, APeX-S  (Fase 2/fase 3)	Estimert avslutning av studie: Feb. 2024

#### 3.2 Metodevurderinger og -varsel

<b>Metodevurdering - nasjonalt</b>	Vi har identifisert relevante refusjonsrapporter om indikasjonen, men med andre virkestoff (7, 8, 9)
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt</b>	Det foreligger minst en metodevurdering og minst to internasjonale systematiske oversikter (10, 11, 12).
<b>Metodevarsel-internasjonalt</b>	Det foreligger relevante internasjonale metodevarsler (1,13).

## 4. Referanser

- (1) Berotralstat, Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 07. desember 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/berotralstat/>
- (2) Berotralstat, European medicines agency, EMA [oppdatert 21.08.2018]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2028-public-summary-opinion-orphan-designation-r-1-3-aminomethyl-phenyl-n-5-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2028-public-summary-opinion-orphan-designation-r-1-3-aminomethyl-phenyl-n-5-3_en.pdf)
- (3) *Hereditært angioødem*, Store Medisinske Leksikon [oppdatert 14. oktober 2019] <https://sml.snl.no/angio%C3%B8dem>
- (4) *T16.8.9.2 Hereditær angioødem*, Norsk legemiddelhandbok [oppdatert 28. april 2017]. Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelhandboka.no/T16.8.9.2/Heredit%C3%A6rt\\_angio%C3%B8dem](https://www.legemiddelhandboka.no/T16.8.9.2/Heredit%C3%A6rt_angio%C3%B8dem)
- (5) *Hereditært angioødem*, Norsk helseinformatikk [oppdatert 7. mai 2020]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hud/rode-hudutslett/angioodem-hereditart/>
- (6) Lanadelumab, Technology appraisal guidance [TA606], Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema. [oppdatert 16. okt. 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606>
- (7) *C1-esterase inhibitor (Berinert) til behandling av hereditært angioødem (HAE): Vurdering om forhåndsgodkjent refusjon §2.* (09 mars 2011). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Berinert\\_Hereditært-angioødem\\_2011.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Berinert_Hereditært-angioødem_2011.pdf)
- (8) *C1-esterasehemmer, human (Cinryze) til behandling av hereditært angioødem (HAE): Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2.* (11. desember 2012). (Refusjonsrapport). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/C/Cinryze\\_HAE\\_2012.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/C/Cinryze_HAE_2012.pdf)
- (9) Lanadelumab, til behandling av hereditært angioødem (HAE): Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Takhzyro\\_heredit%C3%A6rt%20angio%C3%B8dem\\_2019.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Takhzyro_heredit%C3%A6rt%20angio%C3%B8dem_2019.pdf)
- (10) Lanadelumab, (Takhzyro), [oppdatert 3. januar 2020], Tilgjengelig fra: <https://amgros.dk/media/2565/afrapportering-takhzyro.pdf>
- (11) Craig TJ, et al. (2015). Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 26(6), 537-544.
- (12) Riedl MA, et al. (2015). Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 114(4), 281-288.e7.
- (13) BCX7353 for prevention of acute attacks of angioedema in hereditary angioedema. NIHR, Innovation Observatory. [Oppdatert april 2019, hentet 28. august 2020]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/bcx7353-for-prevention-of-acute-attacks-of-angioedema-in-hereditary-angioedema/>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden