

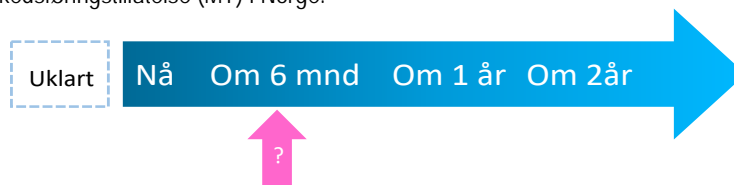


Katridekakog (NovoThirteen) til behandling av blødnings-episoder eller ved mindre kirurgiske inngrep hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet

Type metode: Legemiddel
 Område: Blod
 Virkestoffnavn: Katridekakog
 Handelsnavn: NovoThirteen
 ATC-kode: B02BD11
 MT søker/innehaver: NovoNordisk A/S (1,2)
 Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (2).

Beskrivelse av den nye metoden

Katridekakog er en rekombinant koagulasjonsfaktor XIII (FXIII) A-subenhet produsert i gjærceller ved rekombinant DNA-teknologi. Den er strukturelt identisk med den humane FXIII A-subenheten [A₂]. Katridekakog (A-subenheten) binder seg til fri human FXIII B-subenhet og lager heterotetramer [rA₂B₂] med en halveringstid som er lik endogent [A₂B₂]. I plasma sirkulerer FXIII som heterotetramer [A₂B₂] sammensatt av 2 FXIII A-subenheter og 2 FXIII B-subenheter som holdes sammen av sterke ikke-kovalente bindinger. FXIII B-subenheten fungerer som bærer-molekyl for FXIII A-subenheten i sirkulasjonen, og finnes i overskudd i plasma. Når FXIII A-subenheten er bundet til FXIII B-subenheten [A₂B₂], forlenges halveringstiden til FXIII A-subenheten [A₂]. FXIII er et proenzym (protransglutaminase), som aktiveres av trombin når Ca²⁺ er til stede. Den enzymatiske aktiviteten er knyttet til FXIII A-subenheten. Ved aktivering dissosierer FXIII A-subenheten fra FXIII B-subenheten og dermed eksponeres det aktive setet til FXIII A-subenheten. Den aktive transglutaminasen kryssbinder fibrin og andre proteiner, noe som gir økt mekanisk styrke og motstand mot fibrinolyse av fibrinproppen og bidrar til å forsterke blodplatenes og proppens adhesjon til det skadete vevet (1).

Katridekakog (NovoThirteen) er allerede godkjent til langtids profylaktisk behandling av blødning hos pasienter som har medfødt mangel på FXIII A-subenhet, og kan brukes til alle aldersgrupper. Behandlingen administreres som en sakte intravenøs bolusinjeksjon (1).

Antatt indikasjonsutvidelse er til behandling av blødningsepisoder eller ved mindre kirurgiske inngrep hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Faktor XIII (FXIII), også kalt fibrin stabiliseringsfaktor (FSF) eller Laki-Lorand-faktor, er en koagulasjonsfaktor (transglutaminase) som finnes i plasma, trombocytter og monocytter, så vel som i forskjellige vev (placenta, uterus og prostata). Medfødt FXIII-mangel er en sjelden, arvelig sykdom som rammer omtrent 1 av 2 millioner mennesker. Sykdommen har autosomal recessiv arv, noe som vil si at begge foreldrene må være bærere av sykdommen for at den skal forekomme. Sykdommen forekommer hos begge kjønn i like stor grad. Medfødt FXIII-mangel er vanligvis forårsaket av mutasjoner i genet som koder for den katalytiske FXIII A-subenheten, men det er også funnet mutasjoner i genet som koder for FXIII B-subenheten. Sykdommen er mindre alvorlig dersom den er forårsaket av mutasjoner i FXIII B-subenheten. Sykdommen kan manifestere seg i alle aldersgrupper, men diagnosen stilles ofte i spedbarnsalder. Diagnosen er basert på kvantitative FXIII-aktivitetsmålinger og antigen assays (immunoassay), ev. genotyping. Vanlige koagulasjonstester som aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og protrombintid (PT) er begge normale og kan ikke benyttes i screeningen. Blødning fra «umbilical

stump» forekommer hos opptil 80 % av pasientene, og andre vanlig forekommende symptomer inkluderer intrakranielle blødninger (25-30%), leddblødninger (20%), bløtvevsblødninger, blåmerker, og komplikasjoner ved svangerskap (f.eks. gjentakende spontanaborter). I de fleste tilfeller vil blødningene være forsinket (12-36 timer) etter traumer eller kirurgiske prosedyrer, og pasienter kan også ha dårlig sårtilheling. Det er også mulig å få FXIII-mangel som ikke skyldes arv (ervertet FXIII-mangel), f.eks. som følge av FXIII-antistoffer (inhibitor), eller tap på grunn av kirurgi eller traume. Ervertet FXIII-mangel har også blitt observert i tilknytning til leversvikt, inflammatorisk tarmsykdom (IBD) eller myeloid leukemi (3-5). Vi kjenner ikke til forekomst av sykdommen totalt sett i Norge, og det er følgelig uklart hvor mange pasienter som vil være aktuelle for denne metoden, men det antas å være snakk om kun få pasienter.

Dagens behandling

Det foreligger ikke nasjonale behandlingsretningslinjer for FXIII-mangel i Norge. Målsetningen for behandling av FXIII-mangel er å forebygge alvorlige blødninger, som f.eks. intrakranielle blødninger (profylaktisk behandling), stanse pågående akutte blødninger eller gjennombruddsblødninger (behandling ved behov), og på sikt forebygge komplikasjoner som følge av slike blødninger. Behandlingen blir gitt som substitusjonsbehandling; intravenøs tilførsel av FXIII i form av FXIII-konsentrater, som kan være rekombinant framstilt (rFXIII A-subenhet; NovoThirteen) eller plasmaderivert (renset fra humant plasma) (Cluvot). Det er viktig å merke seg at NovoThirteen ikke er effektiv dersom den brukes til profylaktisk behandling av blødning hos pasienter med medfødt mangel på FXIII B-subenhet, ettersom mangel på FXIII B-subenhet er forbundet med en sterkt redusert halveringstid av den administrerte farmakologisk aktive A-subenheten. Subenhet-mangel hos pasienter bør forut for behandling bestemmes ved egnede diagnostiske prosedyrer. Alternativt kan ev. ferskfrosset plasma (virusinaktivert) brukes for å behandle blødninger dersom FXIII-konsentrat ikke er tilgjengelig (1,3-5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert.

Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel som kan være relevant (6).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med medfødt mangel på FXIII A-subenhet (ingen aldersbegrensning) (N=30)	katridekakog (NovoThirteen)	Ingen	Primære utfallsmål er forekomst av utvalgte bivirkninger (FXIII antistoffer, allergiske reaksjoner, tromboemboliske hendelser, manglende terapeutisk effekt)	NCT01862367, NN1841-3868, (mentor™6), Fase IV	Studien er avsluttet (juni 2019)

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativt til komparator
- Sikkerhet relativt til komparator
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etikk
- Juridiske konsekvenser
- Annet

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
- Fullstendig metodevurdering

Hovedkilder til informasjon

- 1) Statens legemiddelverk: Preparatomtale (SPC): NovoThirteen (katridekacog). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novo-thirteen-epar-product-information_no.pdf
- 2) EMA: NovoThirteen - catridecag - EMEA/H/C/002284/III/0026/G. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-24-27-february-2020-meeting_en.pdf
- 3) Faktor XIII (L4.3.6). Norsk legemiddelhandbok. (13.10.2016). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L4.3.6>
- 4) Mannucci P.M, Rare inherited coagulation disorders. UpToDate (05.02.2020). Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/rare-inherited-coagulation-disorders?search=factor%20xiii%20deficiency&source=search_result&selectedTitle=1~21&usage_type=default&display_rank=1#H4349864
- 5) Congenital factor XIII deficiency. Orphanet - The portal for rare diseases and orphan drugs (versjon 5.34.0) (03.03.2020). Tilgjengelig fra: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3336&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=factor-XIII-deficiency&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group of diseases=Congenital-factor-XIII-deficiency&title=Congenital factor XIII deficiency&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3336&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=factor-XIII-deficiency&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Congenital-factor-XIII-deficiency&title=Congenital%20factor%20XIII%20deficiency&search=Disease_Search_Simple)
- 6) Recombinant factor XIII for congenital factor XIII deficiency. Birmingham, UK: National Horizon Scanning Centre; 2009. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/recombinant-factor-xiii-for-congenital-factor-xiii-deficiency/>

Dato for første publisering	27.03.2020
Siste oppdatering	27.03.2020