

Forma patvirtinta  
Valstybinės vaistų kontrolės  
tarnybos prie Lietuvos Respublikos  
sveikatos apsaugos ministerijos  
viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.  
įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418  
(Valstybinės vaistų kontrolės  
tarnybos prie Lietuvos Respublikos  
sveikatos apsaugos ministerijos  
viršininko 2022 m. d.  
įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS  
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

**Orladeyo 150 mg kietosios kapsulės**

**(Berotralstatas)**

**STV-169A**

**1. BENDROJI DALIS**

1.1	Pareiškėjas	UAB Swixx Biopharma
1.2	Registracijos data	2021 m. balandžio 30 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?  <i>Jei taip, nurodykite įrašymo datą ir numerį</i>	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os) Kodas pagal TLK-10 AM	Orladeyo skirtas suaugusiems pacientams ir 12 metų arba vyresniems paaugliams pasikartojančių paveldimos angioneurozinės edemos (PAE) priepuolių įprastinei profilaktikai.  TLK-10 AM kodas: D84.1.

1.7	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Skiriamas 12 metų ir vyresnių pacientų pasikartojančių paveldimos angioedemos priepuolių rutininei profilaktikai, kai priepuoliai kartojasi daugiau kaip *** kartų per metus. Pradėti vartoti šį vaistinį preparatą galima tik prižiūrint gydytojui, turinčiam paveldimą angioedema sergančių pacientų gydymo patirties.
1.8	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas (lanadelumabas) <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamas (placebo)

### 1.9 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. spalio 20 d.	Rekomenduojama kompensuoti sumažinus kainą suaugusiems pacientams ir 12 metų arba vyresniems paaugliams pasikartojančių paveldimos angioneurozinės edemos priepuolių įprastinei profilaktikai su skyrimo sąlygomis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bent 2 priepuoliai per mėnesį;</li> <li>• Gydymas turi būti nutrauktas, jei po 3 mėn. priepuolių dažnis nesumažėjo bent 50%.</li> </ul>	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2023 m. kovo 8 d.	Rekomenduojama kompensuoti sumažinus kainą suaugusiems pacientams ir 12 metų arba vyresniems paaugliams pasikartojančių paveldimos angioneurozinės edemos priepuolių įprastinei profilaktikai pagal lanadelumabo skyrimo sąlygas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bent 3 priepuoliai per 4 savaites;</li> <li>• Gydymas turi būti nutrauktas, jei priepuolių dažnis nesumažėjo ar padidėjo.</li> </ul> Pastaba: pirmoji berotralstato paraiška buvo pateikta 2021 m., gauta neigiama išvada.	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2023 kovo 28 d.	Atliktas pirminis paraiškos įvertinimas, laukiama paraiškos pilnam sveikatos technologijų vertinimo procesui. 2024 m. liepos mėn. po konfidencialių kainos derybų priimtas sprendimas kompensuoti vaistinį preparatą.	

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Paveldima angioedema (PAE) – reta (pasireiškianti 1 iš 50 tūkst. gyventojų) genetinė, autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga. Pagal C1 esterazės inhibitoriaus (C1-INH) kiekio ir aktyvumo lygį liga klasifikuojama į tris pagrindinius tipus: I tipas – nepakankama normalaus aktyvumo C-INH gamyba, II tipas – pakankama disfunkcinio C-INH gamyba, III tipas – yra heterogeniška forma. Dažniausiai nustatoma I (~85 proc. visų atvejų) ir II tipo (~15 proc. visų atvejų) PAE.

PAE pacientams nustatoma vidutiniškai 11 metų amžiuje. Apie 50 proc. pacientų pirmą PAE priepuolį patiria būdami ne jaunesni kaip 10 metų. Vidutiniškai pacientai patiria apie 27 priepuolius per metus.

Tarptautinėse WAO/EAACI PAE gydymo gairėse (angl. *The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2021 revision and update*) lanadelumabas, C1 inhibitorius (C1-INH) ir berotralstatas laikomi pirmojo pasirinkimo vaistiniais preparatais ilgalaikiai PAE priepuolių profilaktikai (A lygio rekomendacijos).

Lietuvoje PAE paūmėjimų ilgalaikiai profilaktikai kompensuojamas lanadelumabas (kai paūmėjimai kartojasi daugiau kaip 12 kartų per metus) ir C1 inhibitorius (kai pacientui, taikant profilaktinį gydymą traneksamo rūgštimi arba danazolu, paūmėjimai (pacientą paūmėjimų metu gydant stacionare) kartojasi daugiau kaip 12 kartų per metus). Klinikinio vertinimo metu nustatyta, jog 2019-2022 m. C1 inhibitorius PAE profilaktikai nebuvo kompensuotas, 2023 m. C1 inhibitorius buvo skirtas vienam pacientui profilaktiniam vartojimui prieš odontologines procedūras (pareiškėjo pateikti Labai retų žmogaus sveikatos būklių gydymo išlaidų kompensavimo komisijos protokolų duomenys), todėl nuspręsta, jog Lietuvoje berotralstato pagrindinis palyginamasis gydymas yra lanadelumabas.

### *Tiesioginis palyginimas*

Berotralstato palyginamasis veiksmingumas grindžiamas paraiškoje pateikto APeX-2 tyrimo duomenimis. Šiame tyrime įrodyta, jog 12 metų ir vyresni pacientai, kuriems nustatyta I arba II tipo PAE ir pasireiškė bent 2 tyrėjo patvirtinti paūmėjimai per 2 mėnesius, vartojantys berotralstatą, patyrė 30% (110 mg grupė; 0,70; 95% PI 0,51 – 0,95,  $p=0,024$ ) ir 44% (150 mg grupė; 0,56; 95% PI 0,41 – 0,77,  $p<0,001$ ) mažiau PAE paūmėjimo atvejų (kliniškai reikšmingai paūmėjimų dažnio sumažėjimas –  $\geq 20\%$ ), lyginant su placebo. Tai atitiko vidutiniškai atitinkamai 1,65, 1,27, 2,38 paūmėjimus per mėnesį.

Vertinant svarbiausias antrines baigtis, pacientų gyvenimo kokybė tarp berotralstato ir placebo grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (berotralstato 110 mg grupėje –  $-2,77$ ,  $p_1=0,453$ ; berotralstato 150 mg grupėje –  $-4,90$ ,  $p_2=0,188$ ; kliniškai reikšmingas skirtumas –  $\geq 6$  balų sumažėjimas). Vidutinis dienų, kuomet patiriami su angioedema susiję simptomai, dažnis per 24 sav. gydymo laikotarpį berotralstato 110 mg, berotralstato 150 mg ir placebo grupėse buvo atitinkamai  $20,8 \pm 19,2$ ,  $19,4 \pm 21,5$  ir  $29,2 \pm 24,3$  dienos.

Vertinant saugumo profilį, naujų ar neįprastų (kurie būtų nepateikti berotralstato produktų charakteristikų santraukoje) nepageidaujamų reiškinių nenustatyta, saugumo profilis yra priimtinas.

### *Netiesioginis palyginimas*

Kadangi APeX-2 tyrimo palyginamasis gydymas (\*\*\*\*\*) buvo įvertintas kaip netinkamas, pareiškėjas pateikė berotralstato (APeX-2, APeX-S, APeX-J), lanadelumabo (HELP-OLE, EMPOWER), C1 inhibitorių ir donidalorseno klinikinių tyrimų sisteminę literatūros apžvalgą ir

netiesioginio palyginimo analizę. Kadangi lanadelamumabas yra pagrindinis palyginamasis gydymas Lietuvoje, buvo atliekamas klinikinis berotralstato ir lanadelumabo tyrimų duomenų vertinimas.

Įvertinus tyrimų populiacijų pradines charakteristikas, APeX-2 ir HELP OLE tyrimų populiacijos buvo tinkamiausios netiesioginio palyginimo analizei. Pareiškėjo sisteminė literatūros apžvalga buvo tinkamai atlikta, tinkamai pasirinkti klinikiniai tyrimai netiesioginio palyginimo analizei, tinkamai atsižvelgta į populiacijų netolygumus, analizei pasirinktos aktualios vertinamosios baigtys (ligos paūmėjimų dažnis ir gyvenimo kokybės rodikliai). Vertinant šias baigtis, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp berotralstato ir lanadelumabo nebuvo. Paminėtina ir tai, jog, priešingai nei lanadelumabas, berotralstatas tiekiamas kietųjų kapsulių pavidalu, kas laikytina privalumu dėl pacientams patogesnio vartojimo būdo.

Apibendrinant tiesioginio ir netiesioginio palyginimo analizėje pateiktus duomenis, berotralstatas, lyginant su lanadelumabu, užtikrina panašią PAE paūmėjimų kontrolę ir gyvenimo kokybę, todėl berotralstato palyginamasis veiksmingumas vertinamas kaip iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinicine praktika.

### 3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Analizė atliekama taikant kaštų mažinimo perspektyvą, laikant, jog berotralstato bei lanadelumabo sukuriama nauda pacientų sveikatai yra iš esmės nesiskirianti, todėl analizėje lyginami tik gydymo kaštai.

Gydymo berotralstatu kaštai, pritaikius PGS nuolaidą, yra mažesni už lanadelumabo gydymo kaštus.

Remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 2002 m. balandžio 5 d. Nr. 159 54.1<sup>1</sup> punktu, jei taikoma kaštų mažinimo analizė, naujojo vaisto sukuriamos Privalomojo sveikatos draudimo fondo sutaupytos lėšos turėtų sudaryti bent 5 % palyginti su esamomis vaistų išlaidomis.

Berotralstato kaina, kai taikoma PGS nuolaida, atitinka Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymo „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 2002 m. balandžio 5 d. Nr. 159 54.1<sup>1</sup> punktą, kadangi suteikia \*\*\*\*\* % mažesnius gydymo kaštus.

Pavadinimas, stiprumas, pakuotės dydis	Metiniai gydymo kaštai	Skirtumas lyginant su Takhzyro, EUR	Skirtumas lyginant su Takhzyro, %
Orladeyo 150 mg N28	*****€	*****€	*****%
Orladeyo 150 mg N28 (PGS)	*****€	*****€	*****%
Takhzyro 300 mg 2 ml N1	*****€		

### 4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Pacientų organizacijos pozicija pateikta.
- Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

## 5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta.
- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

## 6. IŠVADA

<b>Palyginamasis veiksmingumas</b>	
<input type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input checked="" type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.5 pateikti duomenys apie palyginamąjį veiksmingumą yra netinkami vertinti
<b>Kaštų naudingumas</b>	
<input type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę taikant arba netaikant PGS  <input checked="" type="checkbox"/> 29.2.2 gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant arba netaikant PGS	<input type="checkbox"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant arba netaikant PGS  <input type="checkbox"/> 29.2.4 gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam veiksmingumui, taikant arba netaikant PGS  <input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

## 7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Aprašo 30<sup>1</sup>.1. papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, taikant PGS, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.2 ir 29.2.2 papunkčiuose numatytas sąlygas.

### Terapinės indikacijos

- Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.  
 Orladeyo skirtas suaugusiems pacientams ir 12 metų arba vyresniems paaugliams pasikartojančių paveldimos angioneurozinės edemos (PAE) priepuolių įprastinei profilaktikai.

TLK-10 AM kodas: D84.1.

**Skirimo sąlygos**

Pareiškėjo siūlomos skirimo sąlygos priimtinos.

Skiriamas 12 metų ir vyresnių pacientų pasikartojančių paveldimos angioedemos priepuolių rutininei profilaktikai, kai priepuoliai kartojasi daugiau kaip \*\*\* kartų per metus. Pradėti vartoti šį vaistinį preparatą galima tik prižiūrint gydytojui, turinčiam paveldima angioedema sergančių pacientų gydymo patirties.