



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BEROTRALSTATUM

INDICAȚIE: prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE)
la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Data depunerii dosarului

31.10.2023

Numărul dosarului

34113

PUNCTAJ: 85 puncte



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: BEROTRALSTATUM

1.2. DC: Orladeyo 150 mg capsule

1.3 Cod ATC: B06AC06

1.4 Data eliberării APP: 30 aprilie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Swixx Biopharma SRL

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

| | |
|------------------------------|---|
| Forma farmaceutică | Comprimate filmate |
| Concentrație | 150 mg |
| Calea de administrare | cale orală o dată pe zi |
| Mărimea ambalajului | Cutie cu blistere PCTFE/ PVC-Alu x 28 capsule |

1.8. Preț comunicat conform Avizului Direcției Farmaceutice și Dispozitive Medicale, în baza notei AR14188/07.08.2023:

| | |
|---|---|
| Mărimea ambalajului | Cutie cu blistere PCTFE/ PVC-Alu x 28 capsule |
| Concentrație | 150 mg |
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj | 63.994,68 RON |
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică | 2.285,52 RON |

1.9. Indicația terapeutică, doza, modul de administrare conform RCP

Indicația terapeutică:

Orladeyo este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste care cântăresc ≥ 40 kg este de 150 mg berotralstat o dată pe zi.

Doze omise

Dacă a fost omisă o doză de berotralstat, pacientul trebuie să administreze doza uitată cât mai repede posibil, fără să depășească o doză pe zi. Orladeyo nu este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de AEE.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții în vârstă de peste 65 de ani .

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă este de preferat să se evite administrarea berotralstatului. Dacă este necesar tratamentul, trebuie avută în vedere monitorizarea atentă (de exemplu, prin ECG) .

Nu sunt disponibile date clinice privind administrarea berotralstatului la pacienți cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesită hemodializă. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite administrarea berotralstatului la pacienți cu BRST .

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Trebuie evitată administrarea berotralstatului la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh) .

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea berotralstatului la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, SC Swixx Biopharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Berotralstatum și DC Orladeyo 150 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică „ *prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4 din ordinul 861/2014 actualizat, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a depus la dosar dovada derulării pe teritoriul României a studiului clinic:

- „A Multicenter, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in Subjects with Hereditary Angioedema" conform autorizației ANMDMR nr. 21430C/26.03.2018, Protocol nr. BCX7353-302, version 1.0, /21.11.2017, Nr. EudraCT: 2017-003966-29. Studiul s-a desfășurat la Târgu Mureș, SC. Centrul Clinic Mediquest SRL.

Angioedem ereditar . Generalități

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală rară, amenințătoare de viață, caracterizată prin episoade/atacuri de edeme cutanate și submucoase. Această boală este o tulburare genetică, , mutația care cauzează AEE poate fi transmisă genetic. Aproximativ 75% dintre pacienți au un istoric familial pozitiv, restul de 25% din mutații apar



spontan. Majoritatea cazurilor de AEE se datorează unei mutații care determină o deficiență cantitativă sau funcțională a inhibitorului proteinei C1 esterază (C1-INH) și creșterea producției de bradikinină.

Atacurile apar imprevizibil și pot pune viața pacienților în pericol, sunt dureroase, desfigurante și durează câteva zile. Povara este fizică și psihosocială, cu un impact negativ asupra calității vieții pacienților.

AEE este cauzat de dilatarea și creșterea permeabilității vaselor mici de sânge, cu apariția edemelor la nivel cutanat, membranelor mucoase sau organelor interne. Fața, mâinile, picioarele și organele genitale pot fi afectate. Edemele la nivelul buzelor și a ochilor fac parte dintr-un tablou clinic observat frecvent.

Edemele pot fi localizate la nivelul limbii, faringelui și laringelui și pot reprezenta urgențe medicale putând provoca obstrucții respiratorii, fiind înregistrate și cazuri de deces.

Simptomele AEE debutează în copilărie sau adolescență la majoritatea pacienților. Într-un studiu, vârsta medie la debut a fost de 11,2 ani. Mulți pacienți dezvoltă primele simptome la vârste cuprinse între 1 și 10 ani. În plus, multe cazuri apar în timpul adolescenței. Relativ puține cazuri devin simptomatice după vârsta de 25 de ani.

La pacienți cu boală netratată sau subtratată, AEE reprezintă o povară semnificativă asupra activităților legate de profesie, școală și a celor sociale. Aproape toți pacienții vor fi afectați de angioedem la una sau mai multe extremități, cu incapacitatea de a efectua activități zilnice (mers, scris, tastare).

Un sondaj privind productivitatea la locul de muncă și afectarea stării generale de sănătate, efectuat în perioada 2007–2008 (înainte ca majoritatea medicamentelor actuale să fie disponibile pe piață), la care au răspuns 457 de pacienți cu AEE a arătat părerea acestora despre impactul AEE asupra activității profesionale și a altor activități.

->50% au raportat lipsa locului de muncă în ultimul an (în medie 47 de zile pierdute/an)

-44% au raportat zile lipsă de la școală

-60% au raportat pierderi percepute ca semnificative în sfera activităților de agrement

Tipuri de AEE

AEE tip 1 reprezintă aproximativ 85% din toate cazurile de AEE.

Acest tip rezultă prin mutații multiple ale genei pentru C1-INH. AEE tip 1 este determinat de o proteină C1-INH modificată, care nu poate fi secretată eficient în sânge și nu funcționează normal.

AEE tip 2 reprezintă aproximativ 15% dintre cazurile de AEE și este asociat cu o singură mutație a genei pentru C1-INH. AEE tip 2 este determinat de o proteină C1-INH modificată care este secretată în sânge, dar este nefuncțională. Diagnosticul precoce a AEE este esențial pentru inițierea strategiei terapeutice adecvate și menținerea calității vieții pacienților.

Managementul AEE

Obiectivele tratamentului se concentrează pe reducerea expresiei generale a bolii (frecvență, severitate și durata atacurilor), prevenirea atacurilor și îmbunătățirea calității vieții. Pentru a atinge obiectivele de tratament, între medici și pacient trebuie elaborat un plan de îngrijire individualizat, integrat, specific AEE, care să cuprindă:

- un medic cu expertiză în AEE,
- educația pacientului,
- un plan pentru tratamentul atacurilor acute de AEE, precum și pentru profilaxie, și
- monitorizare continuă.

Opțiunile de tratament pentru AEE vizează, în general, 3 arii:

- Tratament de urgență (*on-demand*) pentru episoadele acute
- Profilaxie pe termen scurt
- Profilaxie pe termen lung

Tratamentul de urgență (On-demand)

Administrarea tratamentului de urgență (*on-demand*) are scopul de reducere a morbidității și a riscului de deces. Monitorizarea frecvenței și eficacității terapiilor de urgență (*on-demand*) ar trebui să fie continuă⁷

În cazul apariției unui atac, ar trebui avut în vedere tratamentul de urgență. Orice atac care afectează sau poate afecta căile respiratorii superioare trebuie tratat.

Tratamentul de urgență (*on-demand*) administrat precoce în cazul episoadelor acute de AEE cu C1-INH intravenos, ecallantidă sau icatibant oferă un răspuns mai bun la tratament față de administrarea tardivă și, prin urmare, atacurile/episoadele de AEE trebuie tratate cât mai curând posibil.

În cazul în care aceste terapii de primă linie nu sunt disponibile, trebuie administrată plasmă tratată cu un solvent detergent. Dacă plasma tratată cu un solvent detergent nu este disponibilă, atacurile trebuie tratate cu plasmă proaspătă congelată, dacă este disponibilă și în cantitate suficientă. Recomandarea este să nu se utilizeze antifibrinolitice (de exemplu, acid tranexamic) sau androgeni (de exemplu, danazol) pentru tratamentul de urgență al atacurilor de AEE, deoarece aceste medicamente nu prezintă niciun beneficiu sau prezintă doar beneficii minime.

Profilaxia pe termen scurt

-Administrarea tratamentului înainte de expunerea unui pacient la un factor declanșator cunoscut pentru un atac, o intervenție chirurgicală, efectuarea unor proceduri medicale și dentare invazive (de exemplu, extracții dentare) reprezintă profilaxie pe termen scurt (pre-procedurală).

- Atacurile ar putea fi declanșate de obicei în primele 48 de ore de la procedură .



Ghidul WAO/EAACI (Organizația Mondială Alergologie/Academia Europeană Alergologie și Imunologie Clinică) recomandă utilizarea pdC1-INH intravenos ca primă linie terapeutică în profilaxia pe termen scurt, deși dovezile de eficacitate sunt limitate.

Plasma proaspătă congelată poate fi utilizată în profilaxia pe termen scurt, dar profilul său de siguranță nu este considerat similar cu al concentratului pdC1-INH administrat intravenos și este un agent de linia a doua din cauza riscului mai înalt de transmitere a agenților patogeni prin sânge și alosensibilizare.

Androgenii atenuați (de exemplu, danazol) au fost recomandați în trecut în profilaxia pe termen scurt (pre-procedurală) ca alternativă la concentratul pdC1-INH cu administrare intravenoasă, dar concentratul pdC1-INH intravenos este considerat agentul profilactic de elecție.

Administrarea frecventă a unor cure scurte de androgeni atenuați poate determina reacții adverse similare utilizării pe termen lung.

Este posibil ca profilaxia pe termen scurt să fie abordată diferit la pacienții cu răspuns complet la profilaxia eficientă pe termen lung, de exemplu C1-INH subcutanat, lanadelumab sau berotralstat.

Profilaxia pe termen lung

Obiectivele tratamentului în AEE sunt de a obține un control complet al bolii. În prezent, acest lucru poate fi realizat numai prin utilizarea tratamentului profilactic pe termen lung (profilaxie pe termen lung, PTL) care presupune utilizarea regulată a medicamentelor care reduc povara bolii prin prevenirea atacurilor.

PTL trebuie individualizată și luată în considerare la toți pacienții cu AEE tip 1/2 ținând cont de expresia bolii, calitatea vieții pacientului, disponibilitatea resurselor din sănătate și eșecul de a obține un control adecvat prin terapie de urgență adecvată. Prin urmare, recomandăm evaluarea pacienților cu AEE la fiecare vizită pentru oportunitatea administrării PTL luând în considerare expresia, povara și controlul bolii, precum și preferința pacientului. Pacienții cu PTL trebuie evaluați periodic din punct de vedere al eficacității și siguranței tratamentului, iar dozele și/sau intervalul de administrare trebuie adaptate în funcție de răspunsul clinic.

În prezent, C1-INH derivat din plasmă (pdC1-INH) este un agent preferat în profilaxia pe termen lung pentru prevenirea atacurilor de AEE și recomandăm utilizarea sa ca primă linie terapeutică în PTL.

Ghidul WAO/EAACI recomandă utilizarea Berotralstat ca primă linie terapeutică în profilaxia pe termen lung. Acest ghid recomandă oricare dintre cele trei medicamente pentru tratamentul de primă linie în PTL la pacienții cu AEE tip1/2 - C1-INH derivat din plasmă, lanadelumab și berotralstat - pe baza rezultatelor studiilor clinice randomizate controlate.

Ghidul WAO/EAACI recomandă utilizarea androgenilor numai în linia a doua în PTL. Derivații androgeni s-au dovedit a fi eficienți în AEE tip 1/2, iar administrarea orală facilitează utilizarea lor. Cu toate acestea, utilizarea androgenilor trebuie evaluată în contextul reacțiilor adverse androgenice și anabolice, a interacțiunilor medicamentoase și a contraindicațiilor. Reacțiile adverse sunt numeroase și frecvente la majoritatea pacienților.



Berotrastat este un inhibitor oral al kalikreinei plasmatică, administrat o dată pe zi, studiat pentru prevenția de rutină a episoadelor recurente de AEE la pacienții cu vârsta ≥ 12 ani.

Spre deosebire de majoritatea celorlalte medicamente care sunt dezvoltate sau sunt comercializate și aprobate pentru prevenirea atacurilor de AEE, berotrastat se administrează pe cale orală „

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea berotrastatului a fost studiată în studiul NCT 03485911, cu grupuri paralele, multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo.

Studiul NCT 03485911

Acest studiu a cuprins 120 de pacienți (114 adulți și 6 copii cu vârsta de 12 ani și peste), cu AEE de tip I sau II, care avuseseră cel puțin două crize confirmate de investigator în primele 8 săptămâni ale perioadei preliminare și care au luat cel puțin o doză din tratamentul studiat. Nouă pacienți aveau vârsta ≥ 65 de ani. Pacienții au fost randomizați în câte 1 din cele 3 grupuri de tratament paralele, stratificate după rata inițială a crizelor, într-un raport de 1:1:1 (berotrastat 110 mg, berotrastat 150 mg sau placebo cu administrare orală o dată pe zi, împreună cu alimente) pentru o perioadă de tratament de 24 de săptămâni.

Un total de 81 de pacienți au primit cel puțin o doză de berotrastat în perioada de tratament de 24 de săptămâni. În total, 66 % din pacienți erau femei și 93 % din pacienți erau caucazieni, cu vârsta medie de 41,6 ani. La 74 % din pacienți au fost raportate antecedente de crize de angioedem laringian, iar 75 % au raportat utilizarea anterioară a profilaxiei pe termen lung. În perioada preliminară prospectivă, rata mediană a crizelor (rata inițială a crizelor) a fost de 2,9 pe lună. Din pacienții înrolați, 70 % aveau o rată inițială a crizelor de ≥ 2 crize pe lună.

Înainte de participarea la studiu, pacienții au întrerupt administrarea altor medicamente pentru tratamentul profilactic al AEE; însă, tuturor pacienților li s-a permis să utilizeze medicamente de salvare pentru tratamentul crizelor acute de AEE. La pacienții tratați cu berotrastat, 51,4 % din crizele acute au fost tratate cu C1-INH. Utilizarea concomitentă a C1-INH și a berotrastatului nu a determinat reacții adverse identificabile.

Pe parcursul celor 24 de săptămâni, Orladeyo 150 mg a produs o scădere semnificativă statistic și clinic a ratei crizelor de AEE comparativ cu placebo la populația cu intenție de tratament (ITT) pentru criteriul principal de evaluare, după cum se vede în tabelul 1. Reducerea procentuală a ratei crizelor de AEE a fost mai mare în asociere cu Orladeyo 150 mg comparativ cu placebo, indiferent de rata crizelor în perioada preliminară.

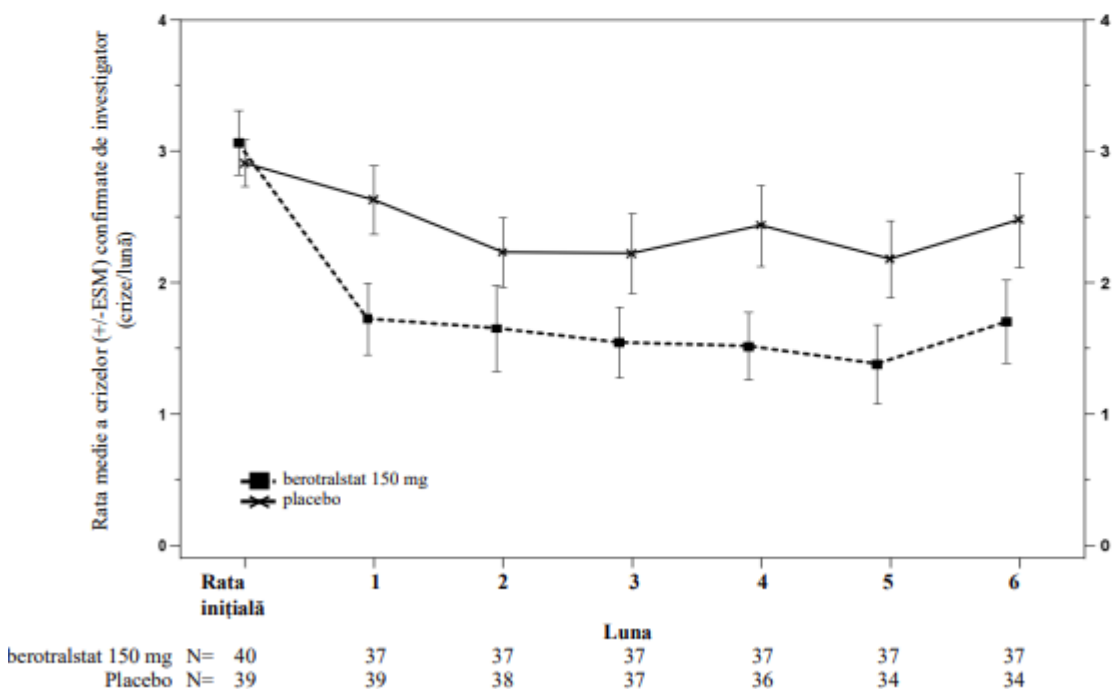
Tabelul 1 : Reducerea ratei crizelor de AEE la populația ITT tratată cu berotralstat 150 mg

| Rezultat | Berotralstat 150 mg (n=40) | | | Placebo (n=40 ^a) |
|-------------------------|-------------------------------|---|--------------|---------------------------------|
| | Rata per 28 de zile | Reducere procentuală față de placebo (II 95 %) | Valoare p | Rata per 28 de zile |
| Rata de crizelor de AEE | 1,31 | 44,2 % (23,0/59,5) | < 0,001 | 2,35 |

^a Un pacient din analiza ITT a fost randomizat la placebo dar nu a fost tratat.

Reducerea ratei crizelor s-a menținut pe durata a 24 de săptămâni, după cum se vede în figura 1.

Figura 1: Rata crizelor de AEE pe lună pe durata celor 24 de săptămâni de tratament cu berotralstat 150 mg (n=40) sau placebo (n=40)



ESM: eroarea standard a mediei

Din pacienții care au primit 150 mg berotralstat, 58 % au avut o reducere de ≥ 50 % a ratei crizelor de AEE comparativ cu ratele inițiale, față de 25 % din pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Orladeyo 150 mg a redus cu 49,2 % rata crizelor de AEE care necesitau tratamente cu terapia standard de îngrijire pentru crize acute (ÎI 95 %: 25,5 %, 65,4 %) comparativ cu placebo (rata per 28 de zile: 1,04 față de 2,05).

Calitatea vieții din punctul de vedere al sănătății

Pacienții care au primit berotralstat 150 mg au prezentat o îmbunătățire a scorului total al Chestionarului privind calitatea vieții cu angioedem (AE-QoL) și a scorurilor pe domenii (funcționalitate, oboseală/dispoziție, frică/rușine și nutriție) comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo, după cum reiese din tabelul 2. O scădere de 6 puncte se consideră o îmbunătățire semnificativă clinic. Cea mai importantă îmbunătățire s-a fost observat la scorul funcționalității.

Tabelul 2: Modificarea scorului AE-QoL* – berotralstat comparativ cu placebo în săptămâna 24

| | Modificarea medie LS (SE) în săptămâna 24 față de rata inițială | | Diferența medie LS față de placebo (ÎI 95 %) |
|--------------------------|---|-------------|--|
| | Berotralstat 150 mg | Placebo | |
| Scor total AE-QoL | -14,6 (2,6) | -9,7 (2,6) | -4,90 (-12,23, 2,43) |
| Scor funcționalitate | -19,5 (3,4) | -10,4 (3,4) | -9,10 (-18,58, 0,38) |
| Scor oboseală/dispoziție | -11,3 (3,2) | -9,2 (3,3) | -2,16 (-11,35, 7,03) |
| Scor frică/rușine | -15,4 (3,2) | -10,5 (3,3) | -4,96 (-14,05, 4,13) |
| Scor nutriție | -8,8 (3,0) | -6,1 (3,1) | -2,68 (-11,27, 5,92) |

AE-QoL=Chestionar privind calitatea vieții cu angioedem; ÎI=interval de încredere; LS=cele mai mici pătrate; SE=eroare standard

*Scorurile mai mici indică o îmbunătățire a calității vieții (o afectare mai mică)

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Orladeyo au fost evaluate la 28 de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani din ambele studii. Profilul de siguranță și rata crizelor în timpul studiului au fost asemănătoare cu cele observate la adulți. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea berotralstatului la pacienții cu vârsta sub 12 ani.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Orladeyo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul angioedemului ereditar pentru prevenirea crizelor la pacienții cu angioedem ereditar .

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR)

HAS - Haute Autorité de Santé

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Orladeyo pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul cuprinde avizul favorabil rambursării acordat la data de 3 noiembrie 2021 pentru medicamentul evaluat, beneficiul terapeutic estimat (SMR) prezentat de medicamentul Orladeyo a fost moderat numai în linia a doua a tratamentului pentru prevenția de rutină a atacurilor recurente pentru adulții și adolescenții cu vârste mai mari de 12 ani cu angioedem ereditar.

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Orladeyo a fost evaluată de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul SMC 2405 a fost publicat în data de 7 martie 2022.

Medicamentul cu DCI Berotralstatum este acceptat pentru utilizarea restricționată față de RCP.

Restricția SMC : Berotralstat este recomandat ca și opțiune de tratament pentru prevenirea atacurilor de angioedem ereditar la pacienții cu vârsta peste 12 ani doar pentru pacienții care au ≥ 2 atacuri semnificative clinic pe luna.

2.2.3. G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

G-BA: Decizia G-BA din 2 decembrie 2021 prevede că pentru indicația de la punctul 1.9 nu s-a dovedit beneficiu terapeutic adițional față de comparator.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI BEROTRALSTATUM (Orladeyo) este rambursat, pentru indicația „prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste” în 7 state, membre ale Uniunii Europene după cum urmează: Austria, Franța, Finlanda, Germania, Danemarca, Suedia și în Marea Britanie.



4. COSTURILE TERAPIEI

Conform Ordinului 1353 din 30 iulie 2020, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;

1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici."

La analiza comparatorilor posibili, solicitantul, a propus medicamentul cu DCI LANADELUMABUM (Takhzyro).



RCP Takhyro: TAKHZYRO este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

Prevederile ordinului MS și CNAS 564/499/2021 actualizat:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 318 cod (B06AC05) DCI Lanadelumabum

1. Indicație terapeutică

Lanadelumabum este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste.

Definiție

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzată, în marea majoritate a cazurilor (AEE tipul 1 și 2) de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH) (AEE-C1-INH), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și de contact. În tipul 3 de AEE valorile serice ale

C1-INH sunt normale (AEE-nC1-INH), iar tabloul clinic, aproape identic cu cel din AEE tipul 1 și 2, este determinat de mutații survenite la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6. În unele cazuri de AEE-nC1-INH cauza rămâne necunoscută.

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare.

Atacurile cutanate sunt cele mai frecvente. De obicei disconfortul și durerea împiedică pacientul să-și poată continua viața în ritmul dintre atacuri. Nu necesită spitalizare, dar pacienții lipsesc de la muncă și școală, unii până la 100 de zile pe an.

Atacurile abdominale se manifestă cu durere severă, ocluzie intestinală, greață, vărsături, uneori diaree și deshidratare. Frecvent necesită spitalizare, iar dacă nu sunt recunoscute se soldează cu intervenții chirurgicale inutile, atacul fiind asemănător abdomenului acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.

Atacurile de AEE apar imprezvizibil și au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2 - 8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu greață, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH (dozare proteică și/sau activitate) confirmă diagnosticul de AEE tip 1 și 2.



În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică (identificarea mutației de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6).

II. Criterii de includere în tratament

În programul de tratament cu Lanadelumab pot fi incluși pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu diagnosticul confirmat de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE. În vederea includerii în tratament, se va solicita consimțământul pacientului (anexa nr 1).

Conform raportului de evaluare a tehnologiilor medicale, pot fi incluși pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu diagnosticul confirmat de angioedem ereditar cu adresabilitate pentru pacienții care întrunesc următorul criteriu: sunt prezente 2 sau mai multe atacuri semnificative clinic **într-un interval de 8 săptămâni în pofida terapiei simptomatice de urgență.**

Recomandarea tratamentului cu Lanadelumab se va face individualizat, luând în considerare, la fiecare pacient în parte, activitatea bolii, calitatea vieții pacientului și controlul bolii cu medicația de urgență și/sau medicația profilactică administrată.

Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de Centrul de Expertiză, care va fi reînnoită anual.

În primul an de tratament eficiența și continuarea acestuia va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, inițial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

III. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu Lanadelumab pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Lanadelumab la pacienții cu AEE-nC1-INH.

Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea Lanadelumab în perioada de sarcină, se recomandă evitarea utilizării lui în timpul sarcinii

În rarele cazuri în care răspunsul la Lanadelumab nu este satisfăcător, este necesară revizuirea indicației.

Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

IV. Mod de administrare

Lanadelumab este un anticorp monoclonal integral uman (IgG1/lanț ușor - κ), care inhibă activitatea proteolitică a kalikreinei plasmatic active. Activitatea crescută a kalikreinei plasmatic cauzează episoade de angioedem la pacienții cu AEE prin proteoliza kininogenului cu masă moleculară mare (HMWK) cu generarea de HMWK clivat (cHMWK) și bradikinină. Bradikinină este mediatorul principal în AEE.



Lanadelumab oferă un control susținut al activității kalikreinei plasmatică și, prin urmare, limitează generarea de bradikinină la pacienții cu AEE.

Lanadelumab se prezintă sub formă de soluție injectabilă în seringă preumplută, care conține 300 mg substanță activă în 2 ml soluție.

Lanadelumab este destinat doar pentru administrare subcutanată, la nivelul abdomenului, coapselor și partea supero-externă a brațelor. Se recomandă alternarea locului de injectare.

Lanadelumab poate fi prescris și administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu și/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, și să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentului, se va nota numărul lotului după fiecare administrare.

V. Doze:

Doza inițială recomandată este de 300mg lanadelumab la interval de 2 săptămâni.

La pacienții care sunt în stare stabilă și în timpul tratamentului nu mai prezintă atacuri, poate fi luată în considerare o reducere a dozei de 300mg Lanadelumab la intervalul de 4 săptămâni, în special la pacienții cu greutate redusă.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va decide continuarea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și ulterior anual sau ori de câte ori este nevoie.

Observație!

Lanadelumab se administrează doar pentru prevenția de rutină a episoadelor acute de AEE și NU este destinat tratamentului episoadelor acute de AEE, astfel încât pe tot parcursul tratamentului curativ de lungă durată pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) și acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.



VI. Prescriere și monitorizarea tratamentului

Lanadelumab poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de genetica medicală, medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE. Această scrisoare medicală are termen de valabilitate de 1 an.

Inițial se va prescrie doza de Lanadelumab necesară pentru 1 lună de tratament, cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

În primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va indica continuarea/întreruperea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 01.01.2024, DCI LANADELUMABUM este încadrat SUBLISTA C DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în cadrul programului **P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever , la punctul P6.22: Angioedem ereditar** la poziția 3 și este adnotat ****1**. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu ****1** se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

DETM a validat calculul costurilor terapiei față de LANADELUMABUM (Takhzyro).

Calculul costului terapiei cu Berotralstatum/ Orladeyo:

Conform RCP: Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste care cântăresc ≥ 40 kg este de 150 mg berotralstat o dată pe zi.

Cost tratament Orladeyo pe 3 ani = 2.502.644,4 RON (365 administrări x 3 x 2.285,52).

Calculul costului terapiei cu Lanadelumabum (Takhzyro):

Conform RCP Takhzyro : Doza inițială recomandată este de 300 mg lanadelumab, o dată la 2 săptămâni.



| | |
|--|--|
| Mărimea ambalajului | Cutie cu 2 seringi preumplute x 2 ml soluție |
| Concentrație | 300 mg |
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj | 123823,89 RON |
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică | 61.911,945 RON |

(*) Conform OMS nr. 2408/2023 actualizat

Cost tratament Takhyzo pe 3 ani = 4.829.131,71 RON (78 administrări x 61.911,945)

Din calculul costurilor terapiei se observă că medicamentul evaluat Orladeyo (**Bertralstatum**) generează generează **mai mult de 5% economii față de comparator**, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

| Criterii de evaluare | Punctaj |
|--|----------------|
| 1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) | |
| 1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS | |
| 1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS | |
| 1.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS | |
| 2. ETM bazată pe cost-eficacitate | |
| 2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă | |

| | |
|--|-----------|
| 2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare | |
| 3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România | |
| 3.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie | 10 |
| 3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă. | 45* |
| 4. Costurile terapiei | |
| 4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului | 30 |
| TOTAL | 85 |

(*) Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Berotralstatum și DC Orladeyo 150 mg capsule, pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, întrunește punctajul de **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în cadrul programului P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever , la punctul P6.22: Angioedem ereditar.**

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Berotralstatum și DC Orladeyo 150 mg capsule pentru indicația terapeutică: „Orladeyo este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Orladeyo (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220701156311/anx_156311_ro.pdf)
2. Epar (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-2028>)
3. RCP Takhzyro (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115160743/anx_160743_ro.pdf)
4. HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată
5. ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, actualizat
6. Ordinul Nr. 2.408 din 19 iulie 2023 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative.
7. ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, actualizat

Raport finalizat la data de 14.02.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu