



Vyvěšeno dne: 11. 7. 2025

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 10 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39f, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a v souladu s ustanoveními § 67, § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) vydává toto

## ROZHODNUTÍ

Ústav ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

|                            |               |                       |
|----------------------------|---------------|-----------------------|
| <b>kód SÚKL:</b>           | <b>název:</b> | <b>doplňek názvu:</b> |
| 0255052                    | ORLADEYO      | 150MG CPS DUR 28      |
| (dále táž jako „ORLADEYO“) |               |                       |

zahájeném dne 18. 12. 2024 na základě žádosti žadatele:

### **BIOCRYST IRELAND LIMITED**

IČ: 636010  
HARCOURT ROAD DUBLIN 2, D02HW77 Dublin  
Irsko

*Zastoupena:*

**Swixx Biopharma s.r.o.**

IČ: 06137521

Hybernská 5, 110 00 Praha 1

(dále jen „žadatel“ nebo „Biocryst“)

vedeném pod sp. zn. SUKLS333728/2024, vedle žadatele, s těmito účastníky řízení

### **Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky**

IČ: 41197518  
Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3  
(dále jen „VZP“)

### **Česká průmyslová zdravotní pojišťovna**

IČ: 47672234  
Jeremenkova 161/11, 70300 Ostrava - Vítkovice

*Zastoupena:*

**Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

### **Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví**

IČ: 47114321  
Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

*Zastoupena:*

**Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

**RBP, zdravotní pojišťovna**

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

*Zastoupena:*

**Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

**Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky**

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

*Zastoupena:*

**Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

**Zaměstnanecká pojišťovna Škoda**

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

*Zastoupena:*

**Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

**Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky**

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

*Zastoupena:*

**Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

*(dále společně jen „Svaz“)*

a provedeném dle ustanovení § 39a, § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění:

**1. léčivému přípravku:**

**kód SÚKL:**

0255052

**název:**

ORLADEYO

**doplňěk názvu:**

150MG CPS DUR 28

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění **nestanovuje maximální cenu.**

**2. léčivý přípravek:**

**kód SÚKL:**

0255052

**název:**

ORLADEYO

**doplňěk názvu:**

150MG CPS DUR 28

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **nezařazuje do žádné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. c) a dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění **nepřiznává** uvedenému léčivému přípravku **úhradu z veřejného zdravotního pojištění**.

## Odůvodnění

**Dne 18. 12. 2024** byla Ústavu doručena žádost účastníka Biocryst o zahájení správního řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku ORLADEYO.

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS333728/2024.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení.

**Dne 20. 12. 2024** Ústav usnesením č. j. sukl335368/2024 prodloužil lhůtu pro navrhování důkazů a činění jiných návrhů do 4. 1. 2025. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

**Dne 30. 12. 2024** Ústav vložil do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady pod č. j. sukl340711/2024.

**Dne 31. 1. 2025** Ústav obdržel pod č. j. sukl40592/2025 a č. j. sukl41105/2025 (obchodní tajemství) vyjádření od společnosti **CSL Behring GmbH**, IČ: HRB 10 56, sídlem Emil von Behring Strasse 76, 35041 Marburg, Spolková republika Německo, zastoupena společností **CSL BEHRING s.r.o.**, IČ: 24139769, Vyskočilova 1461/2a, 140 00 Praha 4 – Michle, Česká republika (dále též jako „CSL Behring“), která je držitelem rozhodnutí o registraci LP BERINERT. CSL Behring předkládá Ústavu hodnocení Národního inštitutu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (dále jen „NIHO“), který dne 10. 1. 2025 publikoval Hodnocení zdravotnické technologie – LP ORLADEYO v indikaci rutinní prevence opakujících se atak HAE I. a II. typu u pacientů ve věku od 12 let. NIHO navrhuje LP ORLADEYO kategorizovat pouze za předpokladu zúžení cílové populace na pacienty, kteří byli v minulosti léčeni atenuovanými androgeny a lanadelumabem, nebo nejsou k této léčbě vhodní. NIHO k těmto závěrům dospěl na základě dostupné klinické evidence, a to především na základě NMA (Watt et al., 2023<sup>15</sup>) (dále jen „předmětná NMA“). NIHO uvádí, že předmětnou NMA považuje za nejlepší dostupný zdroj pro porovnání LP ORLADEYO oproti lanadelumabu. Jako limitaci uvádí NIHO slabý popis heterogenity mezi zahrnutými studiemi, nicméně považuje studie za tolik podobné, aby bylo možné uvažovat výsledky NMA jako relevantní. K tomu doplňuje, že zařazovací kritéria pro studie v rámci NMA z velké části odpovídaly navrhovaným indikačním omezením úhrady. Nicméně, nezohlednění předchozí léčby pacientů, konkrétně užívání lanadelumabu a atenuovaných androgenů, může snížit aplikovatelnost závěrů předmětné NMA o účinnosti na hodnocenou populaci na Slovensku. CSL Behring souhlasí se závěry NIHO a k předmětné NMA se vyjadřuje následovně: Na základě odpovědi autorů předmětné NMA, lze uvažovat, že limitace z dopisu editorovi (Schlueter and Nestler-Parr, 2024) byly dostatečně zhojeny a nejistota panuje pouze pro slabé posouzení zahrnutých studií stran heterogenity. S tímto souhlasí rovněž NIHO, které stejné závěry uvádí v Hodnocení zdravotnické technologie – LP ORLADEYO. NIHO rovněž uvádí, že předmětnou NMA lze považovat za nejlepší dostupný důkaz pro posouzení komparativní účinnosti mezi LP ORLADEYO a lanadelumabem.

CSL Behring se dále vyjadřuje k nepřímému srovnání STC (*Simulated Treatment Comparison*), které předložil žadatel v režimu obchodního tajemství a k relevantnosti statistických postupů v rámci nepřímého srovnání. Dále CSL Behring předkládá nové NMA v režimu obchodního tajemství. V této NMA bylo LP ORLADEYO ve sledovaných parametrech zájmu statisticky signifikantně horší oproti lanadelumabu 300 mg Q2W i Q4W. Dále se neúčastník CSL Behring vyjadřuje k doporučení WAO/EAACI 2021 v 1. linii dlouhodobé profylaxe HAE, přičemž CSL Behring poukazuje na to, že předmětným vyjádřením předložil relevantní důkazy o tom,

že některé moderní dlouhodobé profylaxe atak HAE (tj. lanadelumab a C1-INH) by měly být v liniích léčby upřednostněny před terapií hodnocenou intervencí berotralstat.

Závěrem předmětného podání CSL Behring uvádí, že disponuje stěžejními skutečnostmi podstatnými pro rozhodování Ústavu, a proto z pozice neúčastníka předmětného správního řízení žádá o zohlednění předložený podkladů.

*K tomu Ústav předně uvádí, že společnost CSL Behring není účastníkem předmětného správního řízení. Ústav tak nemá ze zákona povinnost se tímto podáním dále zabývat, pokud se nejedná o nový důkaz ve věci. V návaznosti na to tak Ústav zkoumal, zdali podání učiněné neúčastníkem řízení neobsahuje novou stěžejní skutečnost podstatnou pro rozhodování Ústavu a došel k níž uvedenému závěru: Ústav pro účely srovnání účinnosti hodnocené intervence oproti lanadelumabu vycházel z výsledků NMA Watt et al., 2023<sup>15</sup>, jak je podrobně uvedeno v části „Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku“. Z výsledků NMA, kterou předložila společnost CSL Behring v rámci obchodního tajemství, plynou pro srovnání účinnosti berotralstatu a lanadelumabu obdobné závěry jako z NMA Watt et al., 2023<sup>15</sup>, která je podrobně hodnocena Ústavem. Podání společnosti CSL Behring nelze tedy považovat za novou stěžejní skutečnost podstatnou pro rozhodování Ústavu.*

**Dne 10. 2. 2025** Ústav požádal Českou společnost alergologie a klinické imunologie české lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (dále jen „ČSAKI“) o odborné stanovisko k otázce léčby lanadelumabem a berotralstatem v rutinní prevenci atak hereditárního angioedému v podmínkách klinické praxe ČR (č. j. sukl50550/2025).

**Dne 12. 2. 2025** Ústav vložil do spisu protokol o nahlédnutí do předmětné spisové dokumentace účastníkem Biocryst.

**Dne 25. 2. 2025** Ústav pod č. j. sukl71176/2025 obdržel odborné stanovisko ČSAKI, ve kterém se odborná společnost vyjadřuje k dotazům Ústavu ze dne 10. 2. 2025 (*blíže viz část Postavení přípravku v managementu léčby tohoto dokumentu*).

**Dne 31. 3. 2025** Ústav vydal hodnotící zprávu č. j. sukl112575/2022 (dále též „HZ“), ve které navrhl posuzovanému léčivému přípravku nestanovit maximální cenu a nepřiznat úhradu, neboť jeho použití v požadované indikaci nesplňuje podmínku účelné terapeutické intervence. Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl112605/2025 ze dne 31. 3. 2025. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. Ústav obdržel níže uvedené podání žadatele.

**Dne 1. 4. 2025** obdržel Ústav pod č. j. sukl114539/2025 podání žadatele, který žádá o přerušení předmětného správního řízení, a na dobu 60 dnů nebo do doby předložení vyjádření k HZ, podle toho, co nastane dříve.

**Dne 2. 4. 2025** vydal Ústav pod č. j. sukl115441/2025 usnesení, kterým výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a předmětné správní řízení přerušil do doby dodání podkladů pro rozhodnutí (vyjádření k HZ), nejpozději do dne 5. 6. 2025.

**Dne 14. 4. 2025** Ústav pod č. j. sukl133375/2025 obdržel odborné stanovisko ČSAKI, ve kterém se odborná společnost vyjadřuje k HZ a uvádí, že chápe důvody, jež vedly Ústav k závěru nepřiznání úhrady předmětného léčivého přípravku, přesto se přimlouvá za možnost regulérního použití léčivého přípravku ORLADEYO u pacientů s hereditárním angioedémem (HAE) (*blíže viz část Postavení přípravku v managementu léčby tohoto dokumentu*).

**Dne 2. 6. 2025** obdržel Ústav pod č. j. sukl213206/2025 (v režimu obchodního tajemství) podání žadatele, obsahující vyjádření k HZ včetně literárních referencí. To vše v anglickém jazyce.

*K tomu Ústav uvádí, že dne 4. 6. 2025 vydal Ústav výzvu k odstranění vad podání, ve kterém v souladu s ustanovením § 16 odst. 1 správního řádu vyzval žadatele k doložení tohoto podání, tj. vyjádření k HZ: „VEŘEJNÁ\_Response\_assessment\_report\_Orladeyo\_FINAL.pdf“ v českém nebo slovenském jazyce, a to do 10 dnů od doručení této výzvy.*

**Dne 3. 6. 2025** Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 2. 6. 2025 pokračuje v předmětném správním řízení.

**Dne 9. 6. 2025** obdržel Ústav pod č. j. sukl224671/2025 (částečně v režimu obchodního tajemství) podání žadatele jako reakci na výše uvedenou výzvu ze dne 4. 6. 2025.

Žadatel uvádí, že pacienti s vyšší výchozí frekvencí příhod mají vyšší schopnost profitovat z léčby. Obvykle by se to dalo očekávat u nově zařazených pacientů (tj. non-rollovers). Nicméně výchozí četnost atak ve studii HELP OLE byla vyšší u pacientů rolloverů (průměr [SD]: 3,52 [2,48]) než u nově zařazených pacientů (průměr [SD]: 2,55 [2,75]). Toto pozorování je v rozporu s očekáváním, protože u pacientů, kteří dříve dostávali profylaktickou léčbu, by se očekávala nižší výchozí četnost atak. Větší snížení frekvence atak bylo pozorováno u pacientů, kteří již dříve podstoupili profylaktickou léčbu (-92,4 %), ve srovnání s nově zařazenými pacienty (-82,0 %). Žadatel dále uvádí, že dle provedené analýzy citlivosti zvláště pro populaci pacientů rollovers a nově zařazených do studie HELP OLE se výsledky předložené ITC<sup>12</sup> významně nemění. Žadatel dále doplňuje, že kovariáty použité v regresních modelech **nepřímého srovnání**<sup>12</sup> byly vybrány dvoufázovým postupem: kvalitativní hodnocení modifikátorů účinku (EM) a prognostických faktorů (PF), vstupy a validace klinických/lékařských odborníků. Pro proces identifikace EM/PF byly použity dvě statistické metody:

- Testy poměru pravděpodobnosti (LRT): každá kovariáta byla hodnocena v modelu oproti modelu bez kovariáty (null model).
- Postupný výběr: na základě Akaikeho informačního kritéria (AIC) s použitím zpětné eliminace a počínaje úplným modelem zahrnujícím všechny kovariáty.

Při konečném výběru kovariát pro úpravu byl upřednostněn názor klinických odborníků, aby se předešlo inferenčním omezením spojeným se statistickými analýzami (např. nedostatečně silné výsledky kvůli velikosti vzorku a nedostatečné statistické síle). Kromě toho byl přijat konzervativní přístup, který zahrnoval tolik kovariát, kolik bylo k dispozici, aby se zajistilo, že nedojde k "nedostatečnému přizpůsobení" populací. Analýza scénáře/citlivosti byla provedena pro primární výsledek (změna oproti výchozí hodnotě měsíční četnosti záchvatů) spojením všech studií APeX (APeX-2, APeX-S a APeX-J) za předpokladu, že jsou homogenní a dostatečně podobné, s následujícím odůvodněním: účelem spojení všech zkoumaných studií APeX je zvýšit velikost vzorku a zahrnout všechny dostupné studie z programu klinických hodnocení APeX s dobou sledování  $\geq 52$  týdnů.

Žadatel dále uvádí, že LP ORLADEYO byla přiznána úhrada z veřejných zdrojů ve 22 zemích, včetně Belgie, Bulharska, Dánska, Estonska, Finska, Francie, Chorvatska, Irska, Izraele, Itálie, Japonska, Kanady, Lucemburska, Nizozemska, Norska, Slovinska, Spojeného království, Španělska, Švédska, Švýcarska a Spojených arabských emirátů. V Rumunsku a Portugalsku byla úhrada nákladů formálně schválena, ale dosud nebyla zavedena. Kromě toho je LP ORLADEYO dostupný prostřednictvím úhrady hrazené z veřejných zdrojů pro jednotlivé pacienty na Kypru, Maltě, v Řecku a Maďarsku. Žadatel dále uvádí, že LP ORLADEYO byl na základě stejných klinických údajů, které měl k dispozici i Ústav, doporučen k úhradě orgány HTA v Rakousku, Belgii, Bulharsku, Kanadě, Chorvatsku, Dánsku, Estonsku, Finsku, Francii, Německu, Irsku, Izraeli, Itálii, Lucembursku, Norsku, Rumunsku, Slovinsku, Španělsku, Skotsku, Švédsku, Švýcarsku a ve Spojeném království.

Žadatel dále uvádí, že berotralstat je považován za lék první volby pro dlouhodobou profylaxi u pacientů s HAE<sup>7</sup>. Mezinárodní doporučené postupy WAO/EAACI pro léčbu HAE<sup>7</sup> uvádí, že LP ORLADEYO je jedním ze tří preferovaných přípravků vedle C1-INH získaného z plazmy a lanadelumabu, přičemž volba léčby má být založena na společném rozhodování pacienta a poskytovatele.

Žadatel dále uvádí, že vysoká míra heterogenity mezi jednotlivými studiemi neumožňuje vyvozovat jednoznačné závěry o relativní účinnosti profylaktické léčby HAE<sup>16</sup>. Například přehled Cochranova institutu (Beard N, Frese M, Smertina E, Mere P, Katelaris C, Mills K. *Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Nov 3;11(11):CD013403. doi: 10.1002/14651858.CD013403.pub2. PMID: 36326435; PMCID: PMC9632406) dospěl k závěru, že vzácnost HAE a současná důkazní základna "neumožňuje vyvozovat závěry o srovnatelné účinnosti různých léků pro osoby s HAE". Ke stejnému závěru dospěly i další agentury HTA. CADTH zdůraznila, že nepřímé srovnání léčby (ITC) berotralstatu a lanadelumabu by pravděpodobně nepřineslo spolehlivé závěry týkající se srovnatelné účinnosti nebo bezpečnosti. IQWiG dospěl k podobnému závěru, přičemž jako překážky pro provedení validního ITC s C1-INH uvedl zásadní rozdíly v designu studie, definicích výsledků a výběru komparátorů. ICER rovněž zjistil, že ITC mezi lanadelumabem a dvěma přípravky s C1-INH není proveditelná kvůli nesrovnalostem v populacích studií, kritériích způsobilosti (jako je věk a výchozí frekvence záchvatů) a designu studie. Schlueter a Nestler-Parr<sup>16</sup> poznamenávají, že jediná publikovaná studie, která dospěla k opačnému závěru než všechny ostatní studie se stejnými klinickými důkazy, je studie Watt et al., 2023<sup>15</sup>, kterou provedl výrobce LP TAKHZYRO.

Žadatel se dále kriticky vyjadřuje k nepřímému srovnání, který předložil neúčastník řízení společnost CSL Behring.

Ústav k tomu uvádí, že do předloženého simulovaného srovnání<sup>12</sup> vstupují klinická data pacientů z prodloužených sledování (studie APeX-2<sup>9</sup> a HELP OLE<sup>13</sup>), jejichž design byl zcela odlišný. Žadatelem předložená analýza ukazující ve studii HELP OLE<sup>13</sup> větší snížení frekvence atak u rollovers pacientů oproti non-rollovers na závěrech Ústavu nic nemění, neboť **klinická data o účinnosti berotralstatu a lanadelumabu vstupující do nepřímého srovnání<sup>12</sup> nejsou porovnatelná**, jak je podrobně uvedeno v části „Hodnocení klinického přínosu“.

Ústav dále uvádí, že doplněné informace k otázce vhodnosti použití regresního modelu považuje za dostatečné.

Ke stanovení úhrady v jiných státech a hodnocení LP ORLADEYO zahraničními autoritami Ústav uvádí, že nejsou pro Ústav závazná a mají pouze informativní charakter. Ústav k tomu dále doplňuje, že systémy veřejného zdravotního pojištění i právní předpisy pro stanovování výše úhrady léčivých přípravků jsou v rámci jednotlivých států odlišné. Odlišná může být i klinická praxe v léčbě dané cílové populace např. s ohledem na dostupnost/úhradu dalších terapeutických modalit. Ústav konstatuje, že na základě shromážděných důkazů<sup>15</sup> vyhodnotil léčbu berotralstatem jako signifikantně méně účinnou oproti trvale hrazené léčbě lanadelumabem, a proto LP ORLADEYO nesplňuje podmínku účelné terapeutické intervence dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) ve spojení s § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění a Ústav mu úhradu nepřiznal. Ústav k tomu dále uvádí, že nepochybně klinický přínos berotralstatu v registrované indikaci (oproti placebo) a je si vědom medicínské potřeby další účinné, profylaktické léčby, jejíž výhodu představuje perorální způsob podávání, nicméně s ohledem na to, že v podmínkách ČR je trvale hrazena účinnější léčba lanadelumabem, zákon o veřejném zdravotním pojištění neumožňuje u hodnocené léčby v předmětném správním řízení stanovení úhrady ze zdravotního pojištění.

Ústav dále uvádí, že souhrn Cochranova institutu (Beard N, Frese M, Smertina E, Mere P, Katelaris C, Mills K. *Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Nov 3;11(11):CD013403. doi: 10.1002/14651858.CD013403.pub2. PMID: 36326435; PMCID: PMC9632406) vyhodnotil léčbu berotralstatem, C1-INH, danazolem a lanadelumabem jako účinnou na snížení počtu atak HAE oproti placebo. C1-INH (subkutánní a intravenózní forma) a lanadelumab prokázaly také účinnost snížení závažnosti atak HAE, které se vyskytly navzdory profylaktické léčbě. Ústav k tomu dále uvádí, že uvedené Cochran review neumožňuje posouzení komparativní účinnosti berotralstatu oproti lanadelumabu, nicméně v hodnoceném parametru účinnosti (počet atak za týden) oproti placebo lze hodnotit klinická data pro berotralstat jako více nejistá s ohledem na vysokou míru heterogenity mezi studiemi ( $I^2 = 83\%$  vs.  $I^2 = 0\%$ ).

Ústav dále uvádí, že v klinické praxi ČR je pro cílovou populaci pacientů standardně hrazena léčba lanadelumabem, a proto Ústav v rámci předmětného řízení hodnotil komparativní účinnost hodnocené intervence oproti lanadelumabu a to na základě nepřímých srovnání, které jsou k datu vydání tohoto

*K podání neúčastníka řízení společnost CSL Behring se Ústav vyjádřil již výše.*

Ústav dále doplňuje, že dle stanoviska Ministerstva zdravotnictví České republiky ze dne 7. 4. 2025, dostupné z: <https://mzd.gov.cz/stanovisko-mzd-k-vyuziti-lpvo-s-uhradou-dle-%c2%a7-39da-jako-komparatora-v-rizeni-o-trvale-uhrade-lp/>, představuje relevantní komparátor také placebo, a to zejména pro prokázání nákladové efektivity. Vzhledem k tomu, že hodnocená léčba nesplňuje podmínky účelné terapeutické intervence dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění, jelikož nebylo prokázáno, že hodnocený přípravek ve srovnání s hrazeným terapeutickým postupem léčbou lanadelumabem je alespoň srovnatelně účinný a bezpečný, je další posouzení oproti tomuto komparátoru bezpředmětné.

**Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:**

1. SmPC Orladeyo. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků SLP a PZLU. 2025. Dostupný z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>.
2. Hereditární angioedém (HAE) D 84.1 – charakteristika péče v ČR, update 2025. ČSAKI. Dostupné z: <https://www.csaki.cz/soubory/Heredit%C3%A1rn%C3%AD%20angioed%C3%A9m%20csaki%202025.pdf>.
3. Vyjádření České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP ze dne 8. 2. 2023 č. j. sukl34643/2023 k sp. zn. SUKLS211268/2022.
4. Registr Primárních imunodeficiencí IBA, export dat k 3. 4. 2022.
5. Rozhodnutí v individuálním správním řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění TAKHZYRO vedeného pod sp. zn. SUKLS211268/2022 ze dne 21. 11. 2023, které nabylo právní moci dnem 13. 12. 2023.
6. Stanovisko České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP ze dne 26. 2. 2025 pod sp. zn. SUKLS333728/2024 č. j. sukl71176/2025.
7. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bara NA, Boccon-Gibod I, Bork K, Bouillet L, Boysen HB, Brodzski N, Busse PJ, Bygum A, Caballero T, Cancian M, Castaldo A, Cohn DM, Csuka D, Farkas H, Gompels M, Gower R, Grumach AS, Guidos-Fogelbach G, Hide M, Kang HR, Kaplan AP, Katelaris C, Kiani-Alikhan S, Lei WT, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, MacGinnitie A, Malbran A, Martinez Saguer I, Matta JJ, Nast A, Nguyen D, Nieto-Martinez SA, Pawankar R, Peter J, Porebski G, Prior N, Reshef A, Riedl M, Ritchie B, Rafique Sheikh F, Smith WB, Spaeth PJ, Stobiecki M, Toubi E, Varga LA, Weller K, Zanichelli A, Zhi Y, Zuraw B, Craig T. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jul;77(7):1961-1990. doi: 10.1111/all.15214. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35006617.
8. Rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví ČR ze dne 26. 10. 2023 č. j. MZDR 22600/2023-2/OLZP k sp. zn.: SUKLS159868/2022.
9. Kiani-Alikhan S, Gower R, Craig T, Wedner HJ, Kinaciyan T, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, Anderson J, Collis P, Johnston DT, Desai B, Tomita D, Gagnon R, Tachdjian R, Soteris DF, Farkas H, Caballero T, McNeil D, Jacobs J, Lumry WR; APeX-2 investigators. Once-Daily Oral Berotralstat for Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema: The Open-Label Extension of the APeX-2 Randomized Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Mar;12(3):733-743.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2023.12.019. Epub 2023 Dec 18. PMID: 38122865.
10. Wedner HJ, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Craig T, Gower R, Jacobs JS, Johnston DT, Lumry WR, Zuraw BL, Best JM, Iocca HA, Murray SC, Desai B, Nagy E, Sheridan WP, Kiani-Alikhan S. Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Berotralstat (BCX7353) as an Oral Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema: Results of APeX-2 Through 48 Weeks (Part 2). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jun;9(6):2305-2314.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.057. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33866032.
11. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, Christiansen SC, Jacobs JS, Sitz KV, Gower RG, Gagnon R, Wedner HJ, Kinaciyan T, Hakl R, Hanzlíková J, Anderson JT, McNeil DL, Fritz SB, Yang WH, Tachdjian R, Busse PJ, Craig TJ, Li HH, Farkas H, Best JM, Clemons D, Cornpropst M,

- Dobo SM, Iocca HA, Kargl D, Nagy E, Murray SC, Collis P, Sheridan WP, Maurer M, Riedl MA. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jul;148(1):164-172.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.015. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33098856.
12. BioCryst, IQVIA. BEROTRALSTAT FOR THE LONG-TERM PROPHYLAXIS TREATMENT OF HEREDITARY ANGIOEDEMA: INDIRECT TREATMENT COMPARISON REPORT. 2024. Předloženo v režimu obchodního tajemství č.j. sukl333741/2024.
  13. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, Lumry WR, Magerl M, Maurer M, Martinez-Saguer I, Zanichelli A, Hao J, Inhaber N, Yu M, Riedl MA; HELP OLE Investigators. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):979-990. doi: 10.1111/all.15011. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34287942; PMCID: PMC9292251.
  14. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, Busse PJ, Anderson J, Magerl M, Martinez-Saguer I, Davis-Lorton M, Zanichelli A, Li HH, Craig T, Jacobs J, Johnston DT, Shapiro R, Yang WH, Lumry WR, Manning ME, Schwartz LB, Shennak M, Soteres D, Zaragoza-Urdaz RH, Gierer S, Smith AM, Tachdjian R, Wedner HJ, Hebert J, Rehman SM, Staubach P, Schranz J, Baptista J, Nothaft W, Maurer M; HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2108-2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773. Erratum in: *JAMA*. 2019 Apr 23;321(16):1636. doi: 10.1001/jama.2019.4254. PMID: 30480729; PMCID: PMC6583584.
  15. Watt M, Malmenäs M, Romanus D, Haeussler K. Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. *J Comp Eff Res*. 2023 Jun;12(6):e220188. doi: 10.57264/cer-2022-0188. Epub 2023 May 23. PMID: 37218553; PMCID: PMC10402909.
  16. Schlueter M, Nestler-Parr S. Letter to the editor: network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. *J Comp Eff Res*. 2024 May;13(5):e230165. doi: 10.57264/cer-2023-0165. Epub 2024 Mar 28. PMID: 38545965; PMCID: PMC11036881.
  17. Watt M, Malmenas M, Haeussler K. Letter in reply: network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and for the treatment of hereditary angioedema. *J Comp Eff Res*. 2024 May;13(5):e240041. doi: 10.57264/cer-2024-0041. Epub 2024 Apr 12. PMID: 38606574; PMCID: PMC11036986.
  18. European Medicines Agency. Assessment report. Orladeyo. Procedure No. EMEA/H/C/005138/0000. 25 February 2021.
  19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; Complete ATC index 2025. [cit. 6. 3. 2025]. Dostupný z: <[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)>.
  20. Cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny a úhrady vložené do spisu dne 30. 12. 2024 pod č. j. sukl340711/2024.

**Ústav vzal v úvahu všechny skutečnosti shromážděné v průběhu správního řízení, a to:**

## **HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU**

### **Charakteristika léčivého přípravku**

Berotralstat je inhibitor plazmatického kallikreinu - serinová proteáza, která štěpí vysokomolekulární kininogen (*high-molecular-weight-kininogen*, *HMWK*), přičemž se uvolňuje bradykinin, což je silný vazodilatátor, který zvyšuje cévní permeabilitu. U pacientů s hereditárním angioedémem (dále jen „HAE“) je v důsledku deficiencie nebo dysfunkce C1-inhibitoru (dále jen „C1-INH“) narušena normální regulace aktivity plazmatického kallikreinu, což vede k nekontrolovanému zvýšení aktivity plazmatického kallikreinu a uvolnění bradykininu a následně k záchvatům HAE ve formě otoku (angioedému).

### **Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení**

Žadatel navrhuje stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady v indikaci rutinní prevence atak hereditárního angioedému (HAE) u pacientů ve věku 12 let a starších.

Jedná se o registrovanou indikaci LP ORLADEYO<sup>1</sup>.

### **Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi**

#### **Charakteristika onemocnění**

HAE je vzácné vrozené onemocnění, jehož hlavním klinickým projevem jsou masivní otoky podkoží a/nebo sliznic v důsledku nekontrolované aktivace především komplementového a kininového systému. Podstatou nejčastější formy s deficitem C1-INH je mutace genu (*SERPING1* pro C1-INH), způsobující buď jeho výrazně sníženou tvorbu nebo nefunkčnost. HAE je klasifikovaný na HAE s deficiencí C1-INH (HAE C1-INH, nyní HAE-1 nebo HAE-2, resp. HAE I. nebo II. typu) a HAE s normální hladinou a funkcí C1-INH (HAE nC1-INH), pro který zatím jednoznačná léčebná doporučení neexistují. Snížená hladina nebo funkce C1-INH má za následek nekontrolovanou aktivaci plazmatického kalikreinu, odštěpení vysokomolekulárního kininogenu a následnou patologickou hladinu bradykininu. Deregulovaná aktivita plazmatického kallikreinu a s tím spojené zvýšení hladiny bradykininu vede ke zvýšené vaskulární permeabilitě a následnému otoku, který je pro HAE charakteristický.<sup>2</sup>

Klinická manifestace onemocnění je velmi variabilní nejen mezi různými pacienty, ale i u konkrétního pacienta, neboť se mohou střídát období s vysokou a nízkou frekvencí atak.<sup>3</sup>

Prevalence HAE je udávána v rozmezí 1:40 000 - 1:50 000 v populaci, v ČR lze tedy předpokládat cca 260 pacientů s HAE.<sup>2</sup> Dle dat z registru Primárních imunodeficiencí IBA bylo s indikací HAE v ČR k 3. 4. 2022<sup>4</sup> celkem 183 pacientů, z toho přibližně 100 nemocných potřebuje dlouhodobou profylaktickou léčbu.

### **Postavení přípravku v managementu léčby**

#### **České doporučené postupy, 2025<sup>2</sup>**

V rámci 1. linie dlouhodobé profylaktické léčby jsou doporučeny následující možnosti terapie:

- C1-INH pro subkutánní aplikaci (LP BERINERT 2000 IU, BERINERT 3000 IU, v dávce 60 IU/kg 1x za 3-4 týdny),
- lanadelumab (LPVO TAKHZYRO, počáteční dávka je 300 mg každé 2 týdny. Pokud při podávání této dávky nedochází k atakám angioedému, je možné frekvenci podávání snížit na 1x za 4 týdny),
- berotralstat (LP ORLADEYO, v dávce 150 mg 1x denně).<sup>2</sup>

Léčba lanadelumabem u pacientů od 12 let je v podmínkách klinické praxe ČR standardně hrazena ze zdravotního pojištění od 1. 1. 2024<sup>5</sup>. Terapie C1-INH a berotralstatem jsou v současnosti dostupné pouze po schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny.<sup>2</sup> Výhoda léčby hodnocenou intervencí představuje perorální podávání, zatímco ostatní profylaktické terapie 1. linie je nutné aplikovat subkutánně.

#### Dlouhodobá profylaktická léčba 2. linie:

- atenuované androgeny (danazol, LP DANATROL není v ČR registrován a specifický léčebný program byl v ČR již ukončen 30.11.2024)
- antifibrinolytika (kyselina tranexamová, LP EXACYL v předmětné indikaci neregistrován)

Byla využívána zejména dříve při nedostupnosti léčby 1. linie. Od jejich používání by se mělo postupně upouštět vzhledem k jejich významným vedlejším účinkům (atenuované androgeny) nebo minimální účinnosti (kyselina tranexamová).<sup>2</sup>

Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP (dále jen „ČSAKI“) ve stanovisku ze dne 25. 2. 2025<sup>6</sup> uvádí, že v současném managementu dlouhodobé profylaktické léčby HAE je berotralstat zařazen mezi přípravky 1. volby. Kromě hodnocené léčby jsou v rámci 1. linií k dispozici i další terapie: lanadelumab (LP TAKHZYRO) a subkutánní C1-INH (LP BERINERT 2000 IU, BERINERT 3000 IU). Vzhledem k tomu, že lanadelumab je jako jediný v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (u pacientů od 12 let), je v podmínkách běžné klinické praxe první volbou. Subkutánní C1-INH je dostupný v režimu mimořádného schvalování cestou § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění a je 1. volbou u těhotných a kojících patientek. Subkutánní C1-INH je také volen u pacientů s elevací transamináz při léčbě inhibitory plazmatického kallikreinu. Berotralstat představuje pro některé pacienty preferovanou alternativu oproti

injekčním formám léčby. Výběr konkrétního léčebného přípravku závisí na individuálních potřebách pacienta, preferencích týkajících se způsobu podání (perorální vs. injekční) a dalších faktorech, jako jsou komorbidity, možné lékové interakce či nežádoucí reakce. V současné době neexistují jednoznačná doporučení týkající se změny léčby z lanadelumabu nebo subkutánního C1-INH na berotralstat.<sup>6</sup>

### **Zahraniční doporučení**

Dle mezinárodních doporučení<sup>7</sup> jsou v 1. linii v indikaci dlouhodobé profylaxe atak HAE doporučeny: C1-INH podávaný i.v. nebo s.c., lanadelumab nebo berotralstat. V případě nedostupnosti terapií 1. linie je možné v předmětné indikaci off-label použití rekombinantního C1-INH (LP RUCONEST).<sup>7</sup>

### **Identifikace relevantních komparátorů**

Cílová populace je dle žadatele definována indikačním zněním podmínek úhrady následovně:

*Rutinní prevence atak HAE u pacientů ve věku 12 let a starších, kteří splňují alespoň jeden z níže uvedených bodů:*

- *měli minimálně 18 atak za posledních 12 měsíců nebo*
- *mají v anamnéze 2 závažné ataky HAE za libovolných 12 měsíců vyžadující adekvátní léčbu nebo*
- *jsou dosud léčeni dlouhodobou profylaxí danazolem nebo kyselinou tranexamovou a prodělali alespoň 18 atak za libovolných 12 měsíců nebo mají v anamnéze alespoň 2 závažné ataky HAE za libovolných 12 měsíců vyžadující adekvátní léčbu.*

Z národních doporučených postupů<sup>2</sup> a stanoviska ČSAKI<sup>6</sup> vyplývá, že komparátorem je v posuzované indikaci **lanadelumab** (v podmínkách ČR standardně hrazený LPVO TAKHZYRO).

Ústav doplňuje, že na základě rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví ze dne 26. 10. 2023, č. j. MZDR 22600/2023-2/OLZP ke sp. zn. SUKLS159868/2022<sup>8</sup> léčbu hrazenou na základě ustanovení § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (tj. LP BERINERT 2000 IU, BERINERT 3000 IU) nepovažuje za relevantní komparátor.

Ústav dále doplňuje, že dle stanoviska Ministerstva zdravotnictví České republiky ze dne 7. 4. 2025, dostupné z: <https://mzd.gov.cz/stanovisko-mzd-k-vyuziti-lpvo-s-uhradou-dle-%c2%a7-39da-jako-komparatora-v-rizeni-o-trvale-uhrade-lp/>, představuje relevantní komparátor také placebo, a to zejména pro prokázání nákladové efektivity. Vzhledem k tomu, že hodnocená léčba nesplňuje podmínky účelné terapeutické intervence dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění, jelikož nebylo prokázáno, že hodnocený přípravek ve srovnání s hrazeným terapeutickým postupem léčbou lanadelumabem je alespoň srovnatelně účinný a bezpečný, je další posouzení oproti tomuto komparátoru bezpředmětné.

### **Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku**

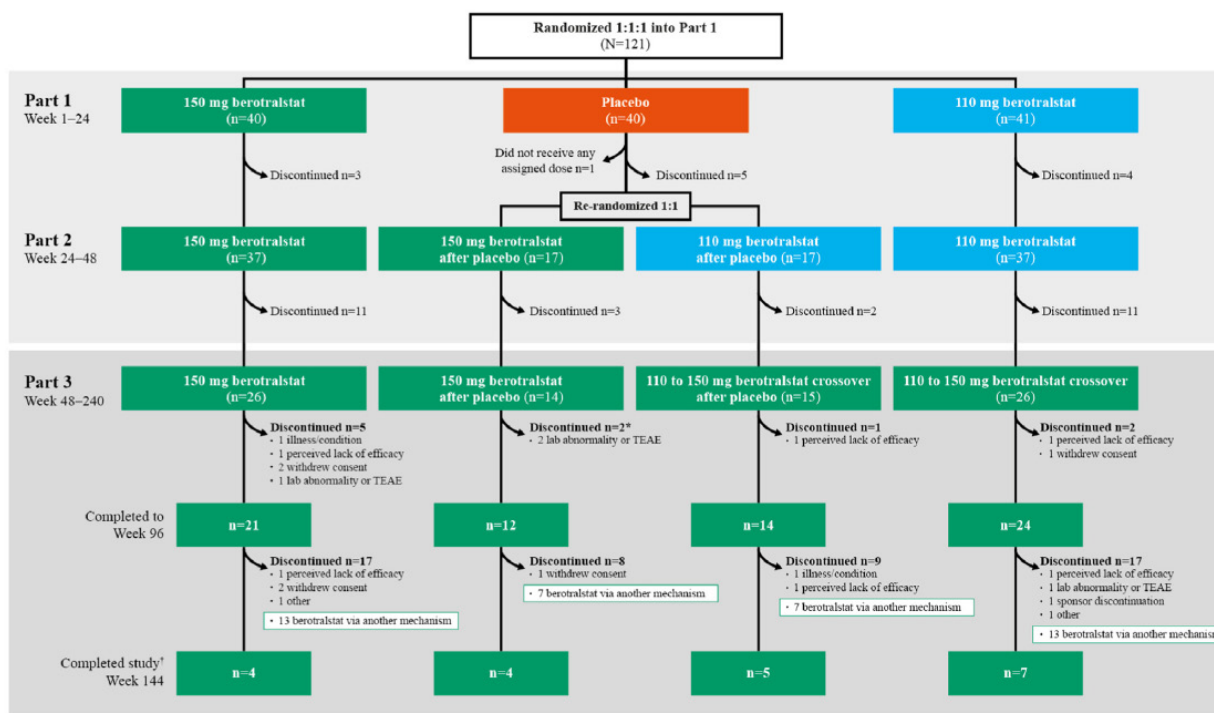
#### **Komparativní účinnost a bezpečnost**

Účinnost a bezpečnost léčby hodnocenou intervencí byla hodnocena v klinických studiích fáze III – APeX-2<sup>9-11</sup> a APeX-J. Ústav posuzoval klinická data ze studie APeX-2<sup>9-11</sup>, která byla provedena v Evropě a Severní Americe (n = 121), zatímco studie APeX-J byla realizovaná u malého počtu japonských pacientů (n = 19).

#### **Studie APeX-2<sup>9-11</sup>**

Studie APeX-2<sup>9-11</sup> byla rozdělena na 3 části, jak ukazuje Obr. č. 1. Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami zahrnula pacienty (n = 121) s HAE I. nebo II. typu ve věku ≥ 12 let (USA a Kanada) nebo ≥ 18 let (Evropa), u kterých došlo alespoň ke 2 záchvatům během 8 týdnů před začátkem studie (období ke zhodnocení počtu atak v baseline). V 1. části studie byli pacienti randomizováni do 1 ze 3 paralelních léčebných skupin a stratifikováni podle výchozí míry záchvatů (≥ 2 vs. < 2 ataky/měsíc) v poměru 1 : 1 : 1 k p.o. léčbě berotralstatem v dávce 110 mg, 150 mg nebo placebem po dobu 24 týdnů. Pacienti nesměli užívat profylaktickou léčbu androgeny nebo tranexámovou kyselinou 28 dnů, resp. v případě C1-INH 14 dnů před začátkem léčby berotralstatem. Ve studii byla povolena akutní léčba v případě výskytu ataky HAE.<sup>11</sup>

Obrázek č. 1 Design studie APeX-2<sup>9</sup> a změny počtu pacientů v jednotlivých částech



Tabulka č. 1 Charakteristiky pacientů v 1. části studie APeX-2<sup>11</sup>

| Characteristic                                                        | Berotralstat    |                 |                      |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------------|
|                                                                       | 110 mg (n = 41) | 150 mg (n = 40) | Placebo (n = 40)     |
| Age at consent (y), mean (SD)                                         | 40.4 (17.5)     | 40.0 (14.0)     | 44.5 (14.1)          |
| Female sex, no. (%)                                                   | 30 (73)         | 23 (58)         | 27 (68)              |
| Race, no. (%) <sup>*</sup>                                            |                 |                 |                      |
| White                                                                 | 38 (93)         | 38 (95)         | 37 (93)              |
| Weight at screening (kg), mean (SD)                                   | 78.8 (21.5)     | 87.6 (20.4)     | 84.9 (21.4)          |
| Region, no. (%)                                                       |                 |                 |                      |
| North America                                                         | 32 (78)         | 27 (68)         | 28 (70)              |
| Europe                                                                | 9 (22)          | 13 (33)         | 12 (30)              |
| BMI at screening (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)                      | 27.5 (7.3)      | 30.4 (6.7)      | 29.3 (6.8)           |
| BMI 18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> (normal weight), no. (%)              | 19 (46)         | 8 (20)          | 12 (30)              |
| BMI 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> (overweight), no. (%)                   | 8 (20)          | 16 (40)         | 14 (35)              |
| BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> (obese), no. (%)                            | 14 (34)         | 16 (40)         | 13 (33)              |
| Baseline investigator-confirmed attack rate, mean (SD)                | 2.97 (1.36)     | 3.06 (1.56)     | 2.91 (1.12)          |
| Baseline investigator-confirmed attack rate, no. (%)                  |                 |                 |                      |
| ≥2 attacks/mo                                                         | 28 (68)         | 30 (75)         | 27 (68)              |
| <2 attacks/mo                                                         | 13 (32)         | 10 (25)         | 12 (30) <sup>†</sup> |
| Any past prophylactic treatment for HAE, no. (%)                      | 32 (78)         | 30 (75)         | 29 (73)              |
| Any prior androgen use, no. (%) <sup>‡</sup>                          | 19 (46)         | 21 (53)         | 25 (63)              |
| Any prior prophylactic C1-INH use, no. (%) <sup>§</sup>               | 16 (39)         | 21 (53)         | 16 (40)              |
| Prior prophylactic treatment use within 30 days of screening, no. (%) | 10 (24)         | 12 (30)         | 11 (28)              |

BMI, Body mass index.

The intent-to-treat population included all patients who underwent randomization.

<sup>\*</sup>Race was self-reported.

<sup>†</sup>A total of 40 patients are in the analysis population; 1 patient was not dosed and therefore has no attack data for Part 1.

<sup>‡</sup>Prior androgen use was noted in the patient's HAE medical and medication history and included any of the following: androgens (unspecified), oxandrolone, methyl-testosterone, danazol, and stanozolol.

<sup>§</sup>C1-INH includes plasma-derived and recombinant C1-INH and fresh frozen plasma.

## Účinnost

Primárním sledovaným parametrem byl počet potvrzených atak v ITT populaci během 24-týdenního léčebného období. **Léčba berotralstatem v dávce 150 mg (dále také jen jako „hodnocená intervence“) vedla oproti placebu ke statisticky i klinicky významnému snížení míry záchvatů.** Sekundární endpointy zahrnovaly změnu skóre AE-QoL (*the Angioedema Quality of Life Questionnaire*) ve 24. týdnu, počet a zastoupení dnů s příznaky angioedému během 24 týdnů a počet atak mezi 8. a 24. týdnem.<sup>1,11</sup> Výsledky účinnosti jsou shrnuty v Tab. č. 2.

Tabulka č. 2 Hodnocení účinnosti studie APeX-2<sup>11</sup>

| End point                                                                                     | Berotralstat              |                           | Placebo (n = 40) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|
|                                                                                               | 110 mg (n = 41)           | 150 mg (n = 40)           |                  |
| Primary                                                                                       |                           |                           |                  |
| Estimated monthly investigator-confirmed attack rate through week 24*                         | 1.65                      | 1.31                      | 2.35             |
| Attack rate ratio relative to placebo (95% CI)                                                | 0.70 (0.51-0.95)          | 0.56 (0.41-0.77)          | —                |
| P value                                                                                       | .024                      | <.001                     | —                |
| Secondary                                                                                     |                           |                           |                  |
| CFB to week 24 in AE-QoL total score, LSM (SE)†                                               | -12.46 (2.53)             | -14.59 (2.59)             | -9.69 (2.64)     |
| Difference from placebo, LSM (95% CI)                                                         | -2.77 (-10.08 to 4.53)    | -4.90 (-12.23 to 2.43)    | —                |
| P value                                                                                       | .453                      | .188                      | —                |
| Proportion of days with angioedema symptoms, LSM (SE)‡                                        | 0.134 (0.019)             | 0.119 (0.019)             | 0.197 (0.020)    |
| Difference from placebo, LSM (95% CI)                                                         | -0.062 (-0.117 to -0.008) | -0.078 (-0.133 to -0.023) | —                |
| Nominal P value                                                                               | .025                      | .006                      | —                |
| Estimated monthly confirmed attack rate over the effective dosing period (day 8 to week 24)*§ | 1.65                      | 1.27                      | 2.38             |
| Attack rate ratio relative to placebo (95% CI)                                                | 0.70 (0.51-0.96)          | 0.54 (0.39-0.74)          | —                |
| Nominal P value                                                                               | .026                      | <.001                     | —                |

CFB, Change from baseline.

\*Investigator-confirmed attack rate is defined as the total number of investigator-confirmed HAE attacks experienced in the entire Part I dosing period. Statistical analysis is based on a negative binomial regression model in which the number of investigator-confirmed attacks is included as the dependent variable, the treatment is included as a fixed effect, the baseline investigator-confirmed attack rate is included as a covariate, and the logarithm of duration of treatment is included as an offset variable.

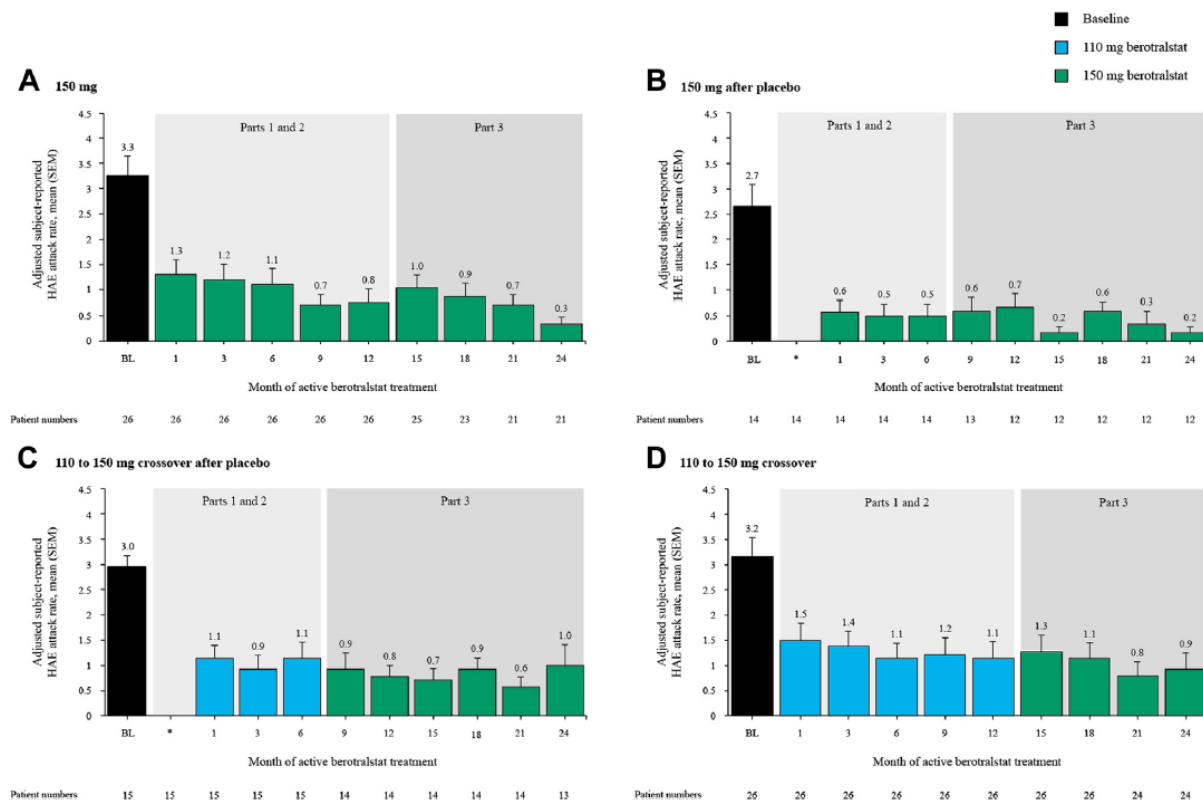
†The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst). Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis with baseline investigator-confirmed attack rate, baseline AE-QoL, treatment, visit, and visit-by-treatment interaction included as fixed effects. Patient is included as a random effect.

‡The proportion of days with angioedema symptoms due to investigator-confirmed attacks is based on the number of days with reported symptoms from investigator-confirmed attacks in Part I and the number of days the patient was receiving treatment in Part I. Statistical analysis is based on an analysis of covariance model with baseline investigator-confirmed attack rate as a covariate and treatment included as a fixed effect.

§The effective dosing period is the steady-state dosing period defined as days 8 to 168.

Ve 2. části studie Apex-2<sup>10</sup> (tj. 24. až 48. týden) pacienti s berotralstatem v dávce 110 nebo 150 mg pokračovali v léčbě, zatímco pacienti na placebo byli randomizováni k léčbě berotralstatem v dávce 110 nebo 150 mg. V rámci 3. části sledování (48. až 240. týden) byla všem pacientům podávána léčba hodnocenou intervencí. Na konci 2. i 3. části studie bylo u pacientů léčených od počátku hodnocenou intervencí pozorováno další snížení průměrného počtu záchvatů/měsíc oproti výsledkům v 1. části (viz Obr. č. 2A). V rameni s hodnocenou intervencí bylo v dlouhodobém sledování pozorováno snížení dávek akutní léčby atak HAE z 3,8 dávek/měsíc (n = 26) v baseline oproti 0,4 dávek/měsíc (n = 21) ve 24 měsíci.<sup>9</sup>

Obrázek č. 2 Průměrný počet záchvatů za měsíc, které byly hlášeny pacienty ve studii APeX-2<sup>9</sup> v jednotlivých ramenech: 2A berotralstat 150 mg; 2B placebo a berotralstat 150 mg; 2C placebo berotralstat 110 mg a berotralstat 150 mg; 2D berotralstat 110 mg a berotralstat 150 mg.



## Bezpečnost

V 1. a 2. části studie Apex-2<sup>10,11</sup> představovaly nejčastější nežádoucí účinky (dále jen „NÚ“) gastrointestinální příhody (zejména bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem). Při dlouhodobé léčbě hodnocenou intervencí (3. část sledování)<sup>9</sup> byla jejich četnost významně nižší (viz Tab. č. 3 a 4). Ve spojení s léčbou berotralstatem nebyl pozorován žádný závažný NÚ.<sup>9–11</sup>

Tabulka č. 3 Hodnocení bezpečnosti dle 1. části studie APeX-2<sup>11</sup>

| TEAE, no. (%)                                   | Berotralstat    |                 | Placebo (n = 39) |
|-------------------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|
|                                                 | 110 mg (n = 41) | 150 mg (n = 40) |                  |
| Any TEAE                                        | 34 (83)         | 34 (85)         | 30 (77)          |
| Any TESAE                                       | 1 (2)           | 0               | 3 (8)            |
| Any drug-related TESAE                          | 0               | 0               | 0                |
| Any grade 3 or 4 TEAE*                          | 5 (12)          | 1 (3)           | 4 (10)           |
| TEAEs leading to discontinuation                | 3 (7)           | 1 (3)           | 1 (3)            |
| TEAE (EOSI), investigator-identified rash       | 0               | 1 (3)           | 0                |
| Drug-related investigator-identified rash       | 0               | 0               | 0                |
| Most frequent TEAEs (≥10% in any treatment arm) |                 |                 |                  |
| Upper respiratory tract infection               | 13 (32)         | 12 (30)         | 11 (28)          |
| Nausea                                          | 6 (15)          | 6 (15)          | 7 (18)           |
| Abdominal pain                                  | 4 (10)          | 9 (23)          | 4 (10)           |
| Vomiting                                        | 4 (10)          | 6 (15)          | 1 (3)            |
| Diarrhea                                        | 4 (10)          | 6 (15)          | 0                |
| Headache                                        | 3 (7)           | 4 (10)          | 2 (5)            |
| Back pain                                       | 1 (2)           | 4 (10)          | 1 (3)            |

*EOSI*, Event of special interest.

AEs were coded by using the Medical Dictionary for Regulatory Activities MedDRA, version 19.1. Only TEAEs, defined as those events that occurred after initiation of study drug through the initiation of dosing in Part 2 or through the last dose of study drug in Part 1 plus 30 days for patients who did not continue into Part 2, were summarized.

The terms *upper respiratory tract infection*, *abdominal pain*, and *diarrhea* are medical concepts that include multiple preferred terms. The term *upper respiratory tract infection* includes the preferred terms *nasopharyngitis*, *upper respiratory tract infection*, and *viral upper respiratory tract infection*. The term *abdominal pain* includes the preferred terms *abdominal pain*, *abdominal discomfort*, *abdominal pain upper*, and *abdominal tenderness*. The term *diarrhea* includes the preferred terms *diarrhea* and *frequent bowel movement*.

\*Grades 3 and 4 represent severe or life-threatening AEs, respectively.

Tabulka č. 4 Hodnocení bezpečnosti u pacientů, kteří vstoupili do 3. části studie APeX-2<sup>9</sup>

| TEAE                                                                              | TEAEs starting in part 1 or 2 (week 1 to week 48) |                       |                                       |                         | TEAEs starting in part 3 (week 48 up to week 240*) |                      |                                       |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|                                                                                   | 150 mg                                            | 150 mg after placebo  | 110 to 150 mg crossover after placebo | 110 to 150 mg crossover | 150 mg                                             | 150 mg after placebo | 110 to 150 mg crossover after placebo | 110 to 150 mg crossover |
| N                                                                                 | 26                                                | 14                    | 15                                    | 26                      | 26                                                 | 14                   | 15                                    | 26                      |
| Any TEAE                                                                          | 26 (100)                                          | 14 (100)              | 14 (93.3)                             | 24 (92.3)               | 20 (76.9)                                          | 11 (78.6)            | 13 (86.7)                             | 23 (88.5)               |
| Any drug-related TEAE                                                             | 11 (42.3)                                         | 9 (64.3)              | 8 (53.3)                              | 10 (38.5)               | 4 (15.4)                                           | 2 (14.3)             | 2 (13.3)                              | 4 (15.4)                |
| Any TESAE                                                                         | 1 (3.8)                                           | 4 (28.6)              | 2 (13.3)                              | 0                       | 1 (3.8)                                            | 2 (14.3)             | 2 (13.3)                              | 2 (7.7)                 |
| Any drug-related TESAE                                                            | 0                                                 | 0                     | 0                                     | 0                       | 0                                                  | 0                    | 0                                     | 0                       |
| Any grade 3 or 4 TEAE                                                             | 2 (7.7)                                           | 4 (28.6)              | 2 (13.3)                              | 2 (7.7)                 | 3 (11.5)                                           | 2 (14.3)             | 3 (20.0)                              | 2 (7.7)                 |
| Any drug-related grade 3 or 4 TEAE                                                | 0                                                 | 0                     | 0                                     | 1 (3.8)                 | 1 (3.8)                                            | 0                    | 0                                     | 0                       |
| Any TEAE leading to interruption of study drug                                    | 1 (3.8)                                           | 1 (7.1)               | 3 (20.0)                              | 0                       | 2 (7.7)                                            | 0                    | 2 (13.3)                              | 1 (3.8)                 |
| Any TEAE leading to discontinuation of study drug                                 | 0                                                 | 2 (14.3) <sup>†</sup> | 0                                     | 0                       | 1 (3.8)                                            | 1 (7.1)              | 0                                     | 1 (3.8)                 |
| Any drug-related investigator-identified rash <sup>‡</sup>                        | 1 (3.8)                                           | 0                     | 0                                     | 0                       | 0                                                  | 0                    | 0                                     | 0                       |
| Any abdominal-related gastrointestinal TEAE <sup>§,  </sup>                       | 15 (57.7)                                         | 12 (85.7)             | 10 (66.7)                             | 12 (46.2)               | 5 (19.2)                                           | 4 (28.6)             | 4 (26.7)                              | 5 (19.2)                |
| Any abdominal-related gastrointestinal TEAE leading to study drug discontinuation | 0                                                 | 1 (7.1)               | 0                                     | 0                       | 1 (3.8)                                            | 1 (7.1)              | 0                                     | 0                       |
| Any abdominal-related gastrointestinal TEAE deemed to be drug related             | 10 (38.5)                                         | 8 (57.1)              | 7 (46.7)                              | 8 (30.8)                | 1 (3.8)                                            | 0                    | 0                                     | 3 (11.5)                |

Data are presented as n (%).

A drug-related TEAE was defined as any TEAE where the investigator defined the relationship as possibly related, probably related, or definitely related to study drug.

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event; TESAE, treatment-emergent serious adverse event.

\*Although the protocol allowed treatment up to week 240, the longest a patient remained on study was up to week 188.

<sup>†</sup>One patient in the 150 mg after placebo group discontinued study drug in part 3 because of a TEAE that started in part 2.

<sup>‡</sup>Any drug-related investigator-identified rash was a TEAE of special interest.

<sup>§</sup>Abdominal-related gastrointestinal TEAEs were any TEAEs with a high-level group preferred term of *Gastrointestinal signs and symptoms* or *Gastrointestinal motility and defecation conditions* (based on MedDRA v19.1).

<sup>||</sup>Three patients who experienced abdominal-related gastrointestinal TEAE in part 3 had not experienced this type of TEAE in parts 1 and 2.

Ústav shrnuje, že na základě klinických dat studie Apex-2 (1. část)<sup>11</sup> byla prokázána účinnost a bezpečnost berotralstatu oproti placebu v rutinní prevenci rekurentních atak HAE u pacientů od 12 let a efekt hodnocené léčby na četnost výskytu atak přetrvával i v rámci dlouhodobého sledování.<sup>9,10</sup>

## Nepřímá srovnání

### Simulované srovnání IQVIA 2024<sup>12</sup>

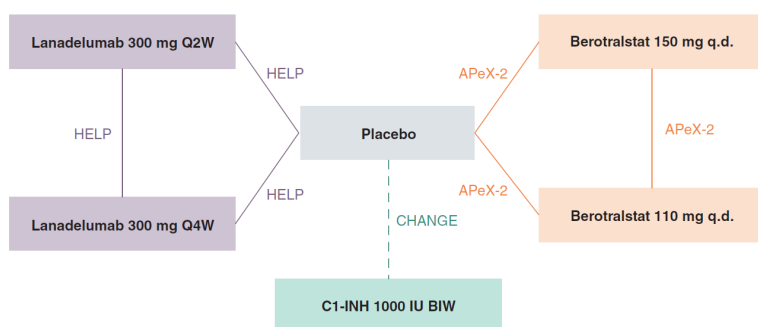
Žadatel předložil v režimu obchodního tajemství simulované srovnání (*simulated treatment comparison*, dále jen „STC“) účinnosti a bezpečnosti hodnocené intervence oproti lanadelumabu a C1-INH, které zahrnuje data z klinických studií s délkou sledování delší než 1 rok. Pro nepřímé srovnání berotralstatu oproti lanadelumabu byla použita data pacientů z prodlouženého sledování ve studii APeX-2<sup>9</sup> a HELP OLE<sup>13</sup>. Hodnoceným parametrem účinnosti byla četnost výskytu atak HAE (s délkou sledování až 130 týdnů), přičemž mezi hodnocenou intervencí a lanadelumabem nebyl pozorován signifikantní rozdíl. Také bylo hodnoceno riziko výskytu závažné ataky a číselně lepší výsledky ukazuje léčba lanadelumabem, ale rozdíl oproti berotralstatu nebyl signifikantní. V rámci bezpečnosti bylo zaznamenáno u hodnocené léčby signifikantně nižší riziko výskytu celkových NÚ a NÚ spojených s léčbou než u lanadelumabu. V případě rizika závažných NÚ nebyl mezi intervencemi pozorován signifikantní rozdíl.<sup>12</sup>

Ústav k tomu uvádí, že do studie HELP OLE<sup>13</sup> vstupovali pacienti ze studie HELP<sup>14</sup> - „rollovers“ (n = 109) a také nově zahrnutí pacienti - „nonrollovers“ (n = 103). Rollovers pacientům byla podána jednorázová lanadelumabu 300 mg a poté došlo k přerušení léčby do výskytu ataky, zatímco nonrollovers pacienti byli léčeni lanadelumabem 300 mg 1x za 2 týdny od počátku sledování. Do extenze studie APeX-2<sup>9</sup> vstupovali pouze pacienti s předchozí léčbou berotralstatem v 1. resp. 2. části studie (žádný pacient nebyl berotralstat naivní), zatímco ve studii HELP OLE<sup>13</sup> u rollovers pacientů v důsledku „washout“ periody docházelo nejprve k vymizení účinku dlouhodobé profylaktické léčby a tedy údaje o předléčenosti pacientů v baseline (vstupující do analýzy) neodpovídají skutečnosti. U nonrollovers pacientů bylo předléčeno dlouhodobou profylaktickou léčbou (většinou C1-INH) cca 62 % pacientů. Žadatel k tomu v podání ze dne 9. 6. 2025 uvedl, že ve studii HELP OLE<sup>13</sup> bylo pozorováno větší snížení frekvence atak u pacientů, kteří již dříve podstoupili profylaktickou léčbu (-92,4 %), ve srovnání s nově zařazenými pacienty (-82,0 %) a dle provedené analýzy citlivosti zvláště pro populaci pacientů rollovers a nově zařazených do studie HELP OLE se výsledky STC<sup>12</sup> významně nemění. Ústav dále podotýká, že s prodlužující se délkou profylaktické léčby (berotralstatem resp. lanadelumabem) lze u obou intervencí pozorovat trend nižší četnosti výskytu atak HAE, resp. vyšší účinnost léčby<sup>9,13</sup>. Data o dlouhodobé účinnosti berotralstatu jsou oproti lanadelumebu zvýhodněna, neboť do extenze vstupovali pacienti hodnocenou intervencí již předléčení a ve stejné profylaktické léčbě bez přerušení pokračují i v rámci prodlouženého sledování. Dle průměrného počtu záchvatů v měsíci 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 a 24, které byly hlášeny pacienty ve studii APeX-2<sup>9</sup> v rameni berotralstatu 150 mg (viz výše Obr. 2A), lze během léčby pozorovat nejvyšší četnost atak během prvních 6 měsíců a s prodlužující se délkou podávání hodnocené intervence dochází ke snižování. Data z prodlouženého sledování (tj. 3. část) studie APeX-2<sup>9</sup> tedy zcela nereflktují horší účinnost berotralstatu na počátku léčby a klinická data vstupující do nepřímého srovnání<sup>12</sup> nelze s ohledem na odlišné designy extenzí (studie APeX-2<sup>9</sup> a HELP OLE<sup>13</sup>) považovat za porovnatelná. Ústav konstatuje, že z výše uvedených důvodů a také s ohledem na odlišné výsledky dalšího nepřímého srovnání<sup>15</sup> považuje předložené STC<sup>12</sup> za nejisté a neakceptuje jej.

#### **Síťová metanalýza Watt et al., 2023<sup>15</sup>**

Nepřímým srovnáním účinnosti berotralstatu 150 mg, resp. 110 mg 1x denně oproti lanadelumabu 300 mg 1x za 2, resp. 4 týdny se zabývala také veřejně dostupná síťová metaanalýza<sup>15</sup> (dále jen „NMA“). Z důvodu heterogenity studií byl pro analýzu dat použit model s náhodnými efekty. Do srovnání berotralstatu oproti lanadelumabu vstupovala data z randomizované, kontrolované studie APeX-2<sup>11</sup> za období sledování 24 týdnů, resp. HELP<sup>14</sup> 26 týdnů. Sledovanými parametry účinnosti byla míra atak HAE za 28 dní, resp. pravděpodobnost alespoň 90 % snížení počtu atak/měsíc. Výsledky ukazují u léčby lanadelumabem 300 mg 1x za 2 i za 4 týdny v obou parametrech signifikantně vyšší účinnost oproti berotralstatu (viz Tab. č. 6 a 7).<sup>15</sup>

Obrázek č. 3 Síťový diagram NMA Watt et al., 2023<sup>15</sup>



Q2W = every 2 weeks, Q4W = every 4 weeks, BIW = 2x týdně, q.d. = 1x denně

Tabulka č. 5 Charakteristiky pacientů NMA Watt et al., 2023<sup>15</sup>

| Regimen                                              | HELP [13,35]                    |                                 |                  | APeX-2 [17]                      |                                  |                  | CHANGE [20,23]         |                        |
|------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------|------------------------|------------------------|
|                                                      | Lanadelumab 300 mg Q2W (n = 27) | Lanadelumab 300 mg Q4W (n = 29) | Placebo (n = 41) | Berotrastat 150 mg q.d. (n = 40) | Berotrastat 110 mg q.d. (n = 41) | Placebo (n = 40) | C1-INH first (n = 11)  | Placebo first (n = 11) |
| Mean (SD) age, years                                 | 40.3 (13.3)                     | 39.5 (12.8)                     | 40.1 (16.8)      | 40.0 (14.0)                      | 40.4 (17.5)                      | 44.5 (14.1)      | 41.7 (19.3)            | 34.5 (14.8)            |
| Mean (SD) body weight, kg                            | 90.6 (25.2)                     | 78.5 (16.6)                     | 76.3 (22.7)      | 87.6 (20.4)                      | 78.8 (21.5)                      | 84.9 (21.4)      | 70.5 (9.3)             | 76.3 (25.7)            |
| Mean (SD) BMI, kg/m <sup>2</sup>                     | 31.0 (7.8)                      | 28.1 (5.1)                      | 27.5 (7.7)       | 30.4 (6.7)                       | 27.5 (7.3)                       | 29.3 (6.8)       | NR                     | NR                     |
| Female, n (%)                                        | 15 (55.6)                       | 19 (65.5)                       | 34 (82.9)        | 23 (57.5)                        | 30 (73.2)                        | 27 (67.5)        | 9 (81.8)               | 11 (100)               |
| White, n (%)                                         | 26 (96.3)                       | 23 (79.3)                       | 39 (95.1)        | 38 (95.0)                        | 38 (92.7)                        | 37 (92.5)        | 10 (90.9)              | 11 (100)               |
| HAE type, n (%)                                      |                                 |                                 |                  |                                  |                                  |                  |                        |                        |
| Type I                                               | 23 (85.2)                       | 27 (93.1)                       | 38 (92.7)        | NR                               | NR                               | NR               | 9 (81.8)               | 9 (81.8)               |
| Type II                                              | 4 (14.8)                        | 2 (6.9)                         | 3 (7.3)          | NR                               | NR                               | NR               | 2 (18.2)               | 2 (18.2)               |
| Mean (SD) run-in/baseline attack rate, attacks/month | 3.5 (2.3)                       | 3.7 (2.5)                       | 4.0 (3.3)        | 3.1 (1.6)                        | 3.0 (1.4)                        | 2.9 (1.1)        | 3.8 (2.0) <sup>†</sup> |                        |
| Prior use of prophylaxis, n (%)                      | 14 (51.9)                       | 20 (69.0)                       | 24 (58.5)        | 30 (75.0)                        | 32 (78.0)                        | 29 (72.5)        | NR                     | NR                     |

<sup>†</sup> Because the CHANGE study has a crossover design, published literature only reports baseline attack rate for C1-INH first and placebo first arms combined. C1-INH: C1 inhibitor; HAE: Hereditary angioedema; NR: Not reported; Q2W: Every 2 weeks; Q4W: Every 4 weeks; q.d.: Once daily; SD: Standard deviation.

Tabulka č. 6 Výsledky NMA Watt et al., 2023<sup>15</sup> v parametru míra atak HAE za 28 dní

| Comparator, HAE attack rate per 28 days | Berotrastat 150 mg q.d.          | Berotrastat 110 mg q.d.          | C1-INH 1000 IU BIW               | Lanadelumab 300 mg Q2W        | Lanadelumab 300 mg Q4W         | Placebo                          |
|-----------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Lanadelumab 300 mg Q2W                  |                                  |                                  |                                  |                               |                                |                                  |
| Rate ratio (95% CI); p-value            | 0.23 (0.10, 0.55); p = 0.0009    | 0.19 (0.08, 0.43); p = 0.0001    | 0.27 (0.11, 0.64); p = 0.0032    | N/A                           | 0.48 (0.19, 1.20); p = 0.1163  | 0.13 (0.06, 0.29); p < 0.0001    |
| Absolute difference (95% CI); p-value   | -1.81 (-2.12, -1.06); p < 0.0001 | -1.90 (-2.16, -1.34); p < 0.0001 | -3.09 (-3.76, -1.52); p = 0.0001 | N/A                           | -1.02 (-1.6, 0.39); p = 0.1562 | -2.09 (-2.26, -1.71); p < 0.0001 |
| Lanadelumab 300 mg Q4W                  |                                  |                                  |                                  |                               |                                |                                  |
| Rate ratio (95% CI); p-value            | 0.48 (0.25, 0.94); p = 0.0311    | 0.38 (0.20, 0.73); p = 0.0038    | 0.56 (0.29, 1.10); p = 0.0917    | 2.08 (0.83, 5.17); p = 0.1163 | N/A                            | 0.27 (0.15, 0.47); p < 0.0001    |
| Absolute difference (95% CI); p-value   | -1.22 (-1.76, -0.14); p = 0.0268 | -1.46 (-1.88, -0.63); p = 0.0006 | -1.86 (-3.00, 0.42); p = 0.1098  | 1.02 (-0.39, 1.6); p = 0.1562 | N/A                            | -1.76 (-2.05, -1.28); p < 0.0001 |
| p-score <sup>†</sup>                    | 0.4373                           | 0.2319                           | 0.5407                           | 0.9880                        | 0.7990                         | 0.0032                           |

<sup>†</sup> p-score represents the rank of the treatment within the given range of treatments, with p-score of 1 representing the theoretically best treatment and p-score of 0 representing the theoretically worst treatment. BIW: Twice weekly; C1-INH: C1 inhibitor; N/A: Not available; Q2W: Every 2 weeks; Q4W: Every 4 weeks; q.d.: Once daily.

Tabulka č. 7 Výsledky NMA Watt et al., 2023<sup>15</sup> v parametru pravděpodobnost alespoň 90 % snížení počtu atak/měsíc

| Comparator, risk ratio (95% CI); p-value | Berotrastat 150 mg q.d.         | Berotrastat 110 mg q.d.         | C1-INH 1000 IU BIW              | Lanadelumab 300 mg Q2W        | Lanadelumab 300 mg Q4W         | Placebo                         |
|------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Lanadelumab 300 mg Q2W                   |                                 |                                 |                                 |                               |                                |                                 |
| Absolute risk reduction (95% CI)         | -0.47 (-0.72, -0.21) p = 0.0004 | -0.60 (-0.85, -0.34) p < 0.0001 | -0.44 (-0.70, -0.18) p = 0.001  | N/A                           | -0.12 (-0.31, 0.08) p = 0.2516 | -0.62 (-0.81, -0.42) p < 0.0001 |
| Risk ratio (95% CI)                      | 6.87 (3.62, 10); p < 0.0001     | 8.5 (5.25, 11.62); p < 0.0001   | 3.44 (2, 4.89); p < 0.0001      | N/A                           | 1.92 (0.38, 3.38); p = 0.43    | 8.94 (6.38, 11.37); p < 0.0001  |
| Lanadelumab 300 mg Q4W                   |                                 |                                 |                                 |                               |                                |                                 |
| Absolute risk reduction (95% CI)         | -0.35 (-0.62, -0.09) p = 0.0087 | -0.48 (-0.75, -0.22) p = 0.0003 | -0.32 (-0.59, -0.05) p = 0.0185 | 0.12 (-0.08, 0.31) p = 0.2516 | N/A                            | -0.50 (-0.71, -0.30) p < 0.0001 |
| Risk ratio (95% CI)                      | 5.38 (2.12, 8.75); p = 0.0004   | 7 (3.75, 10.38); p < 0.0001     | 2.78 (1.28, 4.28); p = 0.0098   | 0.52 (0.3, 2.63); p = 0.43    | N/A                            | 7.4 (4.84, 10.09); p < 0.0001   |
| p-score <sup>†</sup>                     | 0.4606                          | 0.1488                          | 0.5011                          | 0.9747                        | 0.8224                         | 0.0924                          |

<sup>†</sup> p-score represents the rank of the treatment within the given range of treatments, with p-score of 1 representing the theoretically best treatment and p-score of 0 representing the theoretically worst treatment. BIW: Twice weekly; C1-INH: C1 inhibitor; N/A: Not available; Q2W: Every 2 weeks; Q4W: Every 4 weeks; q.d.: Once daily.

K publikované NMA<sup>15</sup> se vyjádřila společnost IQVIA formou *Letter to the editor: network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotrastat for the treatment of hereditary angioedema*)<sup>16</sup> a upozorňuje zejména na následující nedostatky:

- NMA<sup>15</sup> nezahrnula všechny relevantní klinické studie,
- nebyla důkladně zkoumána heterogenita mezi studiemi, a proto nebyly identifikovány pochyby ohledně srovnatelnosti zahrnutých studií,

- nebyly dodrženy obvyklé postupy reportingu.<sup>16</sup>

K výše uvedeným nedostatkům NMA<sup>15</sup> se v *Letter in reply: network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and for the treatment of hereditary angioedema*<sup>17</sup> vyjadřují autoři nepřímého srovnání. NMA<sup>15</sup> vyloučila studie hodnotící profylaktické terapie v režimech, které neodpovídaly doporučenému dávkování, nebyly schválené k úhradě ze zdravotního pojištění nebo zahrnuly pacienty s odlišným etnickým původem, což považuje Ústav za opodstatněné. Co se týče heterogenity mezi studiemi, reportované charakteristiky pacientů jako průměrný věk, zastoupení žen, váha, BMI a četnost atak v baseline lze považovat za srovnatelné (viz Tab. č. 5). Obdobný byl také design studií (APeX-2<sup>11</sup> a HELP<sup>14</sup>) a délka sledování. Ústav k tomu podotýká, že limitaci NMA<sup>15</sup> představuje absence bližšího popisu heterogenity, navíc síť studií není dostatečně velká na to, aby bylo možné testovat konzistenci. Tyto nedostatky jsou částečně vykompenzovány použitím náhodného efektu. Limitaci představuje nezohledněný efekt předchozí profylaktické léčby, nicméně s ohledem na vyšší předlěčenost pacientů s berotralstatem oproti skupině s lanadelumabem (75 % vs 51,9 %) nelze považovat data pro lanadelumab za nadhodnocená. Ústav dále uvádí, že neidentifikoval nesrovnalosti týkající se transparentnosti provedení nepřímého srovnání, nicméně NMA<sup>15</sup> byla financována držitelem rozhodnutí o registraci LP TAKHZYRO. Ústav shrnuje, že limitace NMA<sup>15</sup> vyhodnotil jako akceptovatelné a výsledky srovnání hodnocené intervence oproti lanadelumabu jako relevantní.

#### Závěr Ústavu

Ústav shrnuje, že předložená klinická data prokazují vyšší přínos (signifikantní snížení četnosti výskytu atak HAE) hodnocené intervence oproti placebo. Efekt hodnocené léčby na četnost výskytu atak přetrvával i v rámci dlouhodobého sledování. Bezpečnostní profil berotralstatu oproti placebo Ústav posoudil jako přijatelný.

Na základě výsledku nepřímého srovnání (NMA<sup>15</sup>) Ústav vyhodnotil léčbu berotralstatem jako **signifikantně méně účinnou oproti lanadelumabu** (relevantní komparátor). Ústav k tomu uvádí, že v obecné rovině nezpochybňuje klinický přínos berotralstatu v registrované indikaci a je si vědom medicínské potřeby další účinné, profylaktické léčby, jejíž výhodu představuje perorální způsob podávání.

Ústav na základě shromážděných podkladů konstatuje, že **pro účely stanovení úhrady posuzovaný léčivý přípravek oproti relevantnímu komparátoru (lanadelumabu) nesplňuje podmínky účelné terapeutické intervence dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Na základě výše uvedeného Ústav LP ORLADEYO dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění trvalou úhradu nepřiznal.**

#### **Údaje z klinické praxe**

Nepředloženy.

#### **Limitace klinické evidence**

Ústav uvádí limitace klinické evidence v bodech níže:

- Studie APeX-2<sup>11</sup> zahrnula pouze 6 pediatrických pacientů ve věku 12-18 let (z toho 2 byli léčeni berotralstatem 150 mg). Pro pediatrické pacienty ve věku 12-18 let jsou omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti hodnocené léčby<sup>18</sup>.
- Data z prodlouženého sledování<sup>9</sup> jsou limitována skutečností, že četnost výskytu atak byla subjektivně hodnocena samotnými pacienty, zatímco v 1. a 2. části studie APeX-2<sup>10,11</sup> byly ověřovány zdravotnickým pracovníkem.
- Nutnost nepřímého srovnání hodnocené intervence oproti komparátoru z důvodu nedostupnosti přímého srovnání.
- Žadatelem předložené STC<sup>12</sup> nelze akceptovat z důvodu odlišného designu studií APeX-2<sup>9</sup> a HELP OLE<sup>13</sup> a dalších významných limitací (zejména chybí informace o ověření vhodnosti regresního modelu a jeho předpokladů pro stanovení vztahu mezi kovariátami a výstupní proměnnou).
- Limitaci NMA<sup>15</sup> představuje absence bližšího popisu heterogenity, nicméně tyto nedostatky jsou částečně vykompenzovány použitím náhodného efektu. Ústav považuje výsledky nepřímého srovnání<sup>15</sup> hodnocené intervence oproti lanadelumabu s akceptovatelnou mírou nejistoty za relevantní.

### Posouzení inovativnosti

Žadatel nenavrhuje vyhodnocení posuzovaného LP ORLADEYO jako vysoce inovativního.

S ohledem na tuto skutečnost se Ústav posouzením kritérií inovativnosti podle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění a stanovením dočasné úhrady v tomto správním řízení nezabýval.

### Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

#### Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je rutinní prevence rekurentních atak hereditárního angioedému.

#### Zařazení do referenční skupiny/skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

Vzhledem k tomu, že Ústav uvedenému léčivému přípravku výši a podmínky úhrady nepřiznává, nezařadil ho do žádné referenční skupiny, resp. skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků.

#### Identifikace srovnatelně účinné terapie v případě aplikace ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla identifikována.

#### Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

##### Návrh žadatele

150 mg 1x denně

##### Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky *berotralstat* byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb. kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) na základě definované denní dávky (dále jen „DDD“) stanovené Světovou zdravotnickou organizací (WHO). ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

| Léčivá látka | ATC     | ODTD (mg/den) | Frekvence dávkování | DDD dle WHO (mg) | Doporučené dávkování dle SmPC |
|--------------|---------|---------------|---------------------|------------------|-------------------------------|
| berotralstat | B06AC06 | 150,0000      | 1x denně            | 150              | 150 mg 1x denně               |

Definovaná denní dávka léčivé látky *berotralstat* byla Světovou zdravotnickou organizací (WHO) stanovena ve výši 150 mg<sup>19</sup>. Dle SmPC<sup>1</sup> je doporučená dávka pro dospělé a dospívající ve věku od 12 let o tělesné hmotnosti  $\geq 40$  kg 150 mg *berotralstatu* 1x denně. Dávkování uvedené v SmPC<sup>1</sup> odpovídá dávkování v doporučených postupech<sup>2</sup>. Ústav proto při stanovení ODTD vycházel z definované denní dávky, tj. 150 mg.

**Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovuje ODTD *berotralstatu* ve výši 150,000 mg 1x denně.**

#### Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

##### Návrh žadatele

Žadatel nepožaduje stanovení zvýšené úhrady ani bonifikace.

##### Posouzení Ústavu

Další zvýšená úhrada v souladu s ustanovením § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění nebyla stanovena, jelikož o ni nebylo žádáno.

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb. nebyla provedena, jelikož o úpravu úhrady nebylo žádáno.

## **Zařazení do skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění**

Léčivá látka berotralstat není vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

## **STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY**

**Posuzovanému léčivému přípravku Ústav úhradu nepřiznává, a proto mu nestanovuje ani maximální cenu.** Dle platného Cenového předpisu 2/2024/OLZP léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely, které lze používat při ústavní i ambulantní péči, a které pro ambulantní péči nemají stanovenou úhradu, regulaci ceny původce ani obchodní přírážky (vyjma specifických případů) nepodléhají.

## **STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY**

Ústav v souladu s ustanovením § 15 odst. 6 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění úhradu LP ORLADEYO nepřiznává, a proto je **stanovení výše úhrady bezpředmětné**.

## **HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET**

Vzhledem k tomu, že posuzovaný LP ORLADEYO nesplňuje podmínky účelné terapeutické intervence dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění Ústav farmakoekonomickou analýzu neposuzoval (viz část „Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku“ a „Limitace klinické evidence“). Dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění je pro prokázání nákladové efektivity požadován minimálně srovnatelný terapeutický účinek ve srovnání s komparátorem.

## **PODMÍNKY ÚHRADY**

### **Žadatelem navrhované podmínky úhrady**

**S**

**P:** Berotralstat je hrazen pro rutinní prevenci atak hereditárního angioedému (HAE) u pacientů ve věku 12 let a starších, kteří splňují alespoň jeden z níže uvedených bodů:

- měli minimálně 18 atak za posledních 12 měsíců nebo
- mají v anamnéze 2 závažné ataky HAE za libovolných 12 měsíců vyžadující adekvátní léčbu nebo
- jsou dosud léčeni dlouhodobou profylaxí danazolem nebo kyselinou tranexamovou a prodělali alespoň 18 atak za libovolných 12 měsíců nebo mají v anamnéze alespoň 2 závažné ataky HAE za libovolných 12 měsíců vyžadující adekvátní léčbu.

### **Ústavem stanovené podmínky úhrady**

Vzhledem k tomu, že Ústav nepřiznává LP ORLADEYO úhradu v požadované indikaci, nelze rozhodnout ani o stanovení podmínek úhrady.

### **K výroku 1.**

Ústav **léčivému přípravku:**

|                  |               |                      |
|------------------|---------------|----------------------|
| <b>kód SÚKL:</b> | <b>název:</b> | <b>doplňk názvu:</b> |
| 0255052          | ORLADEYO      | 150MG CPS DUR 28     |

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění **nestanovil maximální cenu**.

Ústav uvedenému léčivému přípravku nepřiznává úhradu, a proto nestanovuje ani maximální cenu. Dle platného Cenového předpisu 2/2024/OLZP léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely, které lze

používat při ústavní i ambulantní péči, a které pro ambulantní péči nemají stanovenou úhradu, regulaci ceny původce ani obchodní přírážky (vyjma specifických případů) nepodléhají.

## K výroku 2.

Ústav **léčivý přípravek:**

| <b>kód SÚKL:</b> | <b>název:</b> | <b>doplňk názvu:</b> |
|------------------|---------------|----------------------|
| 0255052          | ORLADEYO      | 150MG CPS DUR 28     |

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **nezařadil do žádné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků.**

Vzhledem k tomu, že Ústav uvedenému léčivému přípravku výši a podmínky úhrady nepřiznává, nezařadil ho do žádné referenční skupiny, resp. skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků.

Ústav **nepřiznal** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. c) a dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu z veřejného zdravotního pojištění.**

Dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění Ústav nepřizná úhradu, jde-li o léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely, které nesplňují podmínky účelné terapeutické intervence.

**Ústav po provedeném zhodnocení žádosti na základě posouzení shromážděných důkazů uvedeném v části „Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku“ a „Limitace klinické evidence“ uvedenému léčivému přípravku úhradu nepřiznal, neboť nebyly splněny podmínky pro stanovení úhrady z hlediska naplnění podmínek účelné terapeutické intervence dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění.**

Ústav nepřiznal posuzovanému léčivému přípravku úhradu ze zdravotního pojištění, proto mu nestanovil ani podmínky úhrady.

Vzhledem k těmto skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výrocích tohoto rozhodnutí.

Dle ustanovení § 39h odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění platí, že odvolání proti rozhodnutí v hloubkové nebo zkrácené revizi, rozhodnutí o stanovení maximální ceny nebo rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady, jakož i o jejich změně nebo zrušení, a rozklad proti rozhodnutí v přezkumném řízení nemá odkladný účinek. Je-li takové rozhodnutí napadeno odvoláním nebo rozkladem, je předběžně vykonatelné podle odstavce 3 téhož ustanovení obdobně.

V případě, že je rozhodnutí, resp. jeho část napadeno odvoláním, rozhodnutí ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním.

Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího

následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho, aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře a ochrany veřejného zájmu, stanovil zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě rušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena, resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny, resp. výše a podmínky úhrady předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního, resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

#### **Poučení o odvolání**

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu u Ústavu odvolání, a to v souladu s ustanovením § 83 odst. 1 správního řádu ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

Mgr. Eva Forgáčová  
vedoucí Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace  
Státního ústavu pro kontrolu léčiv